

**Untersuchung zur Reliabilität eines modifizierten Symptomscores  
sowie der psychophysischen Diagnostik des protopathischen  
Systems bei der peripheren Polyneuropathie des Diabetikers**

**Torsten Slesaczeck**



Aus dem  
Friedrich-Baur-Institut der medizinischen Fakultät  
an der neurologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin Prof. Dr. med. M. Dieterich

**Untersuchung zur Reliabilität eines modifizierten Symptomscores  
sowie der psychophysischen Diagnostik des protopathischen  
Systems bei der peripheren Polyneuropathie des Diabetikers**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Torsten Slesaczeck  
aus Dresden

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. habil. W. Müller-Felber

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Sandra Becker-Bense

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M.Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2011





# **Inhaltsverzeichnis**

## **1. Einleitung**

- 1.1. Diabetes mellitus
- 1.2. Diabetische Spätfolgen
  - 1.2.1. Allgemeines
  - 1.2.2. Angiopathie
    - 1.2.2.1. Mikroangiopathie
    - 1.2.2.2. Makroangiopathie
  - 1.2.3. Nephropathie
  - 1.2.4. Retinopathie
  - 1.2.5. Neuropathie
- 1.3. Problematik der Erfassung von Neuropathieparametern in klinischen Studien zur diabetischen Polyneuropathie
- 1.4. Methode des Dyck- Score
  - 1.4.1. Symptom Score
  - 1.4.2. Disability Score
- 1.5. Problematik des Dyck- Scores
- 1.6. Ziel der Arbeit

## **2. Patienten und Methodik**

- 2.1. Patientengut
- 2.2. Studienaufbau
- 2.3. Statistische Auswertung
- 2.4. Erhebung der Untersuchungsdaten nach dem modifizierten Score nach Dyck
  - 2.4.1. Neurological Symptom Score
  - 2.4.2. Neurological Disability Score
  - 2.4.3. Ataxie Score
- 2.5. Die Zweipunktdiskrimination
- 2.6. psychophysische Messungen

## **3. Ergebnisse**

- 3.1. Reliabilität
  - 3.1.1. Gesamtscore
  - 3.1.2. Prüfung anhand des Originalscores
  - 3.1.3. Unterscores

- 3.1.3.1. Neurological Symptom Score
- 3.1.3.2. Neurological Disability Score
- 3.1.3.3. Ausdehnung
- 3.1.3.4. Ataxie Score
- 3.1.3.5. Zweipunktdiskrimination
- 3.1.3.6. Temperaturdifferenzempfindlichkeitsmessung
  - 3.1.3.6.1. Temperaturdifferenzempfindlichkeitsmessung gesamt
  - 3.1.3.6.2. Temperaturdifferenzempfindlichkeitsmessung detailliert
- 3.2. Validität (Korrelation der einzelnen Untersuchungsverfahren miteinander bzw. mit dem Gesamtscore)
  - 3.2.1. Einzelscores am Gesamtscore validiert
    - 3.2.1.1. Symtom Score
    - 3.2.1.2. Disabilityscore
    - 3.2.1.3. Ataxiescore
    - 3.2.1.4. Zweipunktdiskrimination
    - 3.2.1.5. Temperaturscore
  - 3.2.2. Einzelscores untereinander validiert
  - 3.2.3. Einzelscores gegen Temperaturscore
- 3.3. Korrelation von Untersuchungsergebnissen mit klinischen- und Diabetesparametern
- 3.4. Schwankungen der Testergebnisse abhängig von Alter und Geschlecht
- 4. Diskussion
- 5. Zusammenfassung
- 6. Literaturverzeichnis
- 7. Anhang



# **1. Einleitung**

## **1.1. Diabetes mellitus**

Als Diabetes mellitus bezeichnet man alle Formen der akuten oder chronischen Hyperglykämie. Die Prävalenz in den westlichen Industriestaaten wird auf 2,5% bis 4% geschätzt, wobei alters- und populationsabhängig deutliche Schwankungen auftreten können (096). Aktuell leben weltweit etwa 194 Millionen Diabetiker, nach Schätzungen werden für das Jahr 2025 334 Millionen vorausgesagt (084). Nach Berechnungen von Michaelis und Mitarbeitern ergab sich 1991 für Gesamtdeutschland ein Krankenstand von ca. 3,645 Millionen Diabetikern (061), für 1999 wurde eine Prävalenz von ca. 8% und damit ohne Berücksichtigung der so genannten Prädiabetiker zwischen 4 bis 6,5 Millionen Erkrankte vorausgesagt (050,068,055). Diese Entwicklung hat sich mit den neuesten Zahlen für das Jahr 2004 mit einer Prävalenz von 7,9 % für die Region Hessen bestätigt, welches hochgerechnet auf Gesamtdeutschland einer Gesamterkranktenzahl von 6,5 Millionen entspricht. (040)

Dem sehr heterogenem Syndrom des Diabetes mellitus zugrunde liegt eine Störung des normalen Regelkreises der B-zellulären Glucosemessung in den pankreatischen Zellen, der Insulinsekretion oder Insulinwirkung an den Zielzellen des Körpers. Dabei handelt es sich am häufigsten um eine Störung der Insulinwirkung an den Zielorganen mit oder ohne gestörter Insulinsekretion, dem Diabetes mellitus Typ 2. Ein primärer Insulinmangel (Diabetes mellitus Typ 1) liegt bei etwa 10 % der Patienten vor, wobei für beide Typen deutliche Zuwächse in Inzidenz und Prävalenz zu beobachten sind (022, 009). Selten sind andere Diabetesformen wie genetische Defekte der B-Zell-Funktion (MODY-Diabetes) oder der Insulinwirkung, Erkrankungen des endokrinen Pankreas, Endokrinopathien, Infektionen, medikamenteninduzierte Formen, immunvermittelte Formen und der Schwangerschaftsdiabetes.

Allen Diabetesformen gemeinsam ist neben akuten Komplikationen durch Hypo- bzw. Hyperglykämien oder Insulinmangel als Hauptproblem der chronischen Hyperglykämie die Entwicklung von Folgekrankheiten im Rahmen des diabetischen Spätsyndroms wie diabetische Neuropathie, Nephropathie, Retinopathie, Mikroangiopathie sowie die Förderung der Makroangiopathie und anderer Krankheitskomplikationen. (003, 010)

## **1.2. Diabetische Spätfolgen**

### **1.2.1 Allgemeines**

Für die Lebenserwartung und die Lebensqualität des Diabetikers sind die diabetischen Spätfolgen von entscheidender Bedeutung. Diese gewinnen durch die verlängerte Lebensdauer der Diabetiker nach Einführung der Insulintherapie durch Banting und Best im Jahre 1922 zunehmend an Bedeutung. Verstarb damals der Großteil der Patienten an Akutkomplikationen wie dem diabetischen Koma, so sind jetzt vor allem die Folgen der mikro- und makrovaskulären Schäden in Kombination mit neuropathiebedingten Dysregulationen lebensbegrenzend. Häufig sind für die Spätkomplikationen Kombinationen der diabetesbedingten Defizite verantwortlich, so werden zum Beispiel für die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms, welches bei etwa jedem zehnten Diabetiker auftritt (014,017, 085), bei circa 15 % zur Amputation führt (020,063) und damit eine ganz wesentliche Komplikation darstellt, unter Anderem diabetische distale sensomotorische Neuropathie, autonome Neuropathie, Mikroangiopathie und Makroangiopathie als ursächlich angesehen (014, 017,085). Diese sind zugleich auch die häufigsten Folgeerkrankungen des Diabetikers im Rahmen des so genannten diabetischen Spätsyndroms und werden im Folgenden näher erörtert. Weitere diabetesassoziierte Störungen sind vielfältiger Natur und umfassen unter Anderem die Begünstigung von Infektionen, speziell auch Hautinfektionen im Zusammenspiel mit anderen Hautveränderungen, sexuelle und psychische Störungen, Störungen im Gastrointestinaltrakt einschließlich des Zahnapparates, Beeinträchtigungen des Blutgerinnungssystems und Veränderungen des Knochenapparates und des Bindegewebes. Außerdem besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Adipositas.

### **1.2.2 Angiopathie**

Die Angiopathien beim Diabetiker sind in erster Linie für die hohe Morbidität und Mortalität verantwortlich.

#### **1.2.2.1. Mikroangiopathie**

Die Mikroangiopathie des Diabetikers äußert sich klinisch vor allem im sogenannten renal-retinalen Syndrom (062,092). Die zugrundeliegenden Veränderungen, welche sich letztlich auf die Hyperglycämie zurückführen lassen (092, 067), sind deshalb im Wesentlichen an diesen Stellen beschrieben. Prinzipiell ist die Mikroangiopathie allerdings ein generalisierter Prozeß, welcher mehr oder weniger jedes Kapillargebiet betrifft. So werden Veränderungen auch im Bereich der Vasa vasorum et nervorum, der Muskelkapillaren, der Konjunktivalgefäße und der Nagelfalzkapillaren gefunden (011, 023, 034). Wichtige funktionelle Störungen zeigen sich auch an Füßen und Herz des Diabetikers (011, 054), jedoch spielen hier wahrscheinlich Makroangiopathie und Neuropathie die entscheidendere Rolle (044).

#### **1.2.2.2. Makroangiopathie**

Die allgemeine Gefäßarteriosklerose ist keine diabetesspezifische Erkrankung, jedoch ist der Diabetes mellitus, wie zahlreiche Studien zeigten, ein bedeutender Risikofaktor für eine solche (033, 045, 098, 070 u.a.). So zeigten unter anderem die Whitehall und die Framingham- Studie eine etwa doppelt so hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate für die koronare Herzkrankheit auf (005, 047, 070), jeder zweite Diabetiker stirbt einen vorzeitigen Herztod. Ebenfalls auf etwa das Doppelte bis Dreifache erhöht ist das Risiko einer cerebrovaskulären Komplikation (062, 016, 056), etwa jeder neunte Diabetiker stirbt an einem Schlaganfall. Massiv erhöht, nämlich auf das vier bis neunfache, ist auch das Risiko für das Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (047, 069), bei jedem dritten Typ-2 Diabetiker läßt sich mittels Ultraschall-Doppler- Technik und elektronischer Oszillographie eine pAVK diagnostizieren (087), eine ischämische Gangrän findet sich bei männlichen Diabetikern 53 mal und bei weiblichen 71 mal häufiger als bei Nichtdiabetikern (006). Hinzu kommen renovaskuläre Folgeerkrankungen, an denen ca. 9 Prozent der Diabetiker versterben (057).

Für das gehäufte Auftreten und die schnellere Progredienz der Makroangiopathie bei Diabetiker werden im allgemeinen diejenigen Risikofaktoren angeschuldigt, die bei diesem im Rahmen des sogenannten metabolischen Syndroms gehäuft auftreten (071, 081, 048). Dieses „Syndrom X“ nach Reaven, dem ursächlich eine Insulinresistenz zugrunde liegen soll, beinhaltet Adipositas, Glucoseintoleranz, Hypertriglyzeridämie und arterielle Hypertonie (074). Als direkte pathogenetische Faktoren werden Schädigung oder Änderung des Endothels, Proliferation von glatten Muskelzellen und deren Migration von der Media in die Intima, Aufnahme von Lipiden und Lipoproteinen durch glatte Muskelzellen und Makrophagen in die Arterienwand und

Änderungen im Bindegewebe und im durch Plättchen vermitteltem Gerinnungsmechanismus postuliert (080).

### **1.2.3 Nephropathie**

Die diabetische Nephropathie ist heutzutage die häufigste Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz. So liegt bei etwa jedem zweiten neu dialysepflichtigem Patienten ursächlich ein Diabetes mellitus vor (077, 072). Umgekehrt entwickelt jeder zweite Diabetiker, unabhängig vom Typ, nach fünfundzwanzig Jahren Diabetesdauer eine klinisch manifeste Nephropathie (076).

Für die Entstehung der diabetesbedingten Nephropathie werden zum Einen der genetischen Veranlagung und zum Anderen der Hyperglycämie die Schlüsselrollen zugewiesen (078), als pathogenetische Modelle werden dabei diskutiert die Wirkung der extrazellulären Glucosekonzentration, die hämodynamische Folge hoher Glucosekonzentrationen, die Glykierung von Aminosäuren, die Aktivierung des Polyol-Stoffwechselwegs (osmotische Theorie), die Aktivierung der Proteinkinase C, die Zunahme des intrazellulären NADH/NAD-Gradienten (Redox-Theorie, Pseudohypoxie) und die gesteigerte Freisetzung von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und vasoaktiven Substanzen (091).

Für das Fortschreiten zur klinisch manifesten Nephropathie mit Proteinurie, Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, arterieller Hypertonie und Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson) sind jedoch eher die Erhöhung des systemischen Blutdrucks und die vermehrte hämodynamische Beanspruchung des Glomerulum infolge überhöhter Eiweißzufuhr verantwortlich (079, 007).

### **1.2.4 Retinopathie**

Nach einer drei bis vier jährigen Diabetesdauer weist jeder fünfte Patient Zeichen einer diabetischen Retinopathie auf. Nach circa zwanzig Jahren leidet jeder Typ-1-Diabetiker und mehr als die Hälfte aller Typ-2-Diabetiker an einer mehr oder weniger ausgeprägten Retinopathie, jeder zweite Typ-1-Diabetiker gar an einer proliferativen Retinopathie (049). Nach neueren Schätzungen erblinden jährlich deutschlandweit knapp 2300 Diabetiker, das entspricht 57,8 von 100.000 Erkrankten (093). Die diabetische Retinopathie ist neben der altersbedingten Makuladegeneration und dem Glaukom damit eine der Haupterblindungsursachen in den westlichen Industrieländern vor allem bei jüngeren Patienten (052). Durch die Einführung der Laserkoagulation konnte das Erblindungsrisiko in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden, eine Hypophysektomie als protektive Maßnahme ist heutzutage obsolet.

Die diabetische Retinopathie ist eine kapilläre Mikroangiopathie mit Mikroaneurysmen, Punkt-Blutungen, Mikroinfarkten, Gefäßverschlüssen, Exsudaten (u.a., „Cotton-Wool-Herde“), Ödemen und Neovaskularisationen. als Manifestation der allgemeinen diabetischen Mikroangiopathie (012, 090).

Pathophysiologische Grundlage ist der erhöhte Glucosespiegel, wobei wohl erst die Kombination der dadurch bedingten Alterationen wie die Hemmung der Aktivität der Proteinkinase C durch eine intrazelluläre Akkumulation von Sorbit (031, 060), die Quervernetzung von Proteinen mit Entstehung von sogenannten „advanced glycosylation end products“ („AGE“) und damit Veränderung von Enzymeigenschaften sowie funktionellen Veränderungen der Basalmembran (060), die Veränderung der Autoregulation der retinalen Zirkulation (051) die (Pseudo-) Hypoxie-bedingte Induktion von Angiogenesefaktoren (001) sowie systemische Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nephropathie und hormonelle Veränderungen (052) zum klinischen Bild der diabetischen Retinopathie führen (012).

### **1.2.5 Neuropathie**

Die Neuropathie des Diabetikers bietet ein äußerst vielfältiges Bild systemischer und umschriebener Nervenschädigungen. So lassen sich grob die folgenden Neuropathieformen klassifizieren: die distal symmetrische sensomotorische Polyneuropathien als häufigste Störung mit circa 80 % (064), die proximal asymmetrische Polyneuropathie, fokale- und multifokale Neuropathien, trophische Neuropathien der Extremitäten, autonome Neuropathien und pathogenetische Sonderformen. Abzugrenzen sind diese Formen der Neuropathien von denen anderer Genese, in erster Linie der durch Alkoholeinfluss, durch Vitaminmangel, Hypothyreose, Infektionen oder Medikamente bedingte Neuropathien, welche in ihrer klinischen Erscheinung der diabetischen Neuropathie ähneln und zudem auch zu Mischformen führen können.

Weiterhin erfolgt nach neurophysiologischen diagnostischen Kriterien die Einteilung in die noch asymptomatische Hauptklasse I mit peripheren Nervenfunktionsstörung mit Verlangsamung der motorischen und/oder sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit und/oder pathologischen autonomen oder sensorischen Funktionstests ohne klinische Symptome oder neurologische Defizite und die bereits durch klinische Symptome oder neurologische Defizite gekennzeichnete Hauptklasse II (004, 036)

Die Polyneuropathie gilt als die häufigste Komplikation des diabetischen Spätsyndroms. So liegt die Prävalenz unter Diabetikern je nach Autorenangabe für die periphere sensomotorische Neuropathie zwischen 25 und 60% (099, 059, 065, 102), für die autonome Neuropathie zwischen 17 und 40% (100, 065). Dabei sind Typ-1 und Typ-2 Diabetiker etwa gleich häufig betroffen,

wegen des durchschnittlich höheren Lebensalters, des längeren, oft subklinischen Erkrankungsverlaufes und nicht zuletzt der größeren Fallzahl wird die Diagnose bei Typ-2 Diabetikern jedoch häufiger gestellt (101, 024).

In den meisten Studien wird über eine deutliche Korrelation der Erkrankungshäufigkeit und -schwere mit Diabetesdauer, Stoffwechseleinstellung, Nikotinabusus und dem Auftreten anderer Folgekrankheiten unter anderem im Zusammenhang mit der diabetischen Mikroangiopathie, wie Nephropathie und Retinopathie, berichtet (026, 059, 065, 101, 032).

Die große Schwankungsbreite der Zahlenangaben beruht auf der schwierigen Vergleichbarkeit der epidemiologischen Studien mit unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und Definitionen. So wird zum Beispiel die distale sensomotorische Neuropathie bei nur etwa 10% der Patienten symptomatisch (064), nach meßtechnischen Kriterien wird die Prävalenz jedoch mit bis zu 100% angegeben (015).

Die klinische Bedeutung der Nervenschädigung ist eminent. So kann es aufgrund der Schädigung der autonomen nervalen Regulation zu vielfältigen Störungen im Bereich des kardiovaskulären und respiratorischen Systems, im Gastro- und Urogenitaltrakt, der Thermoregulation, Pupillenmotorik und im neuroendokrinen System kommen. Dies äußert sich zum Beispiel in Form einer orthostatischen Hypotonie, erektilen Impotenz mit den entsprechenden psychischen Folgen, Stuhlinkontinenz und Blasenlähmung, Gastroparese, kardialen Autonomie bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie dem stillen Myokardinfarkt oder plötzlichen Tod. Die Mortalität der Erkrankten ist insbesondere durch kardiovaskuläre Erkrankungen auf mindestens das Dreifache erhöht. Die symmetrische distale Polyneuropathie ist wesentlicher Faktor unter Anderem des diabetischen Fußsyndroms und führt über die resultierenden Komplikationen ebenfalls zu einer deutlich erhöhten Mortalität. (036) Nicht zu vernachlässigen ist der meist erhebliche Verlust an Lebensqualität der Betroffenen.

Zur Pathogenese der diabetischen Neuropathie gibt es noch immer kein einheitliches Modell, wahrscheinlich ist, daß es sich auch hier um einen Ursachenkomplex handelt, dem als Voraussetzung die langzeitige Hyperglykämie zugrunde liegt. Als Ursachen werden diskutiert die Störung des Polyol- und Myoinositolstoffwechsels mit Zunahme der Aktivität der Aldosereduktase und daraus resultierender intraneuraler Akkumulation von Sorbitol und Depletion von Myoinositol und Taurin, was wiederum zur Hemmung der Proteinkinase C führt, oxidativer Streß durch einen relativen Mangel an NADPH und anderen Radikalfängern sowie die Autooxidation der Glucose, vaskuläre und hypoxische Störungen durch die Mikroangiopathie der Vasa nervorum, Ausbildung von sogenannten AGE-Produkten als fortgeschrittene Glykosilierungsprodukte mit dadurch bedingten Funktionseinbußen der Struktur- und Funktionsproteine der Nerven und Gefäßwand, Mangel an Nervenwachstumsfaktor (NGF) und

anderen neurotrophen Faktoren sowie Störungen des axonalen Transportes mit resultierender axonaler Degeneration und immunologische Prozesse mit Bildung von Antikörpern gegen sympathische Ganglien, N. vagus und Nebennierenmark (064, 103, 066, 083, 097, 086, 041, 042, 030, 089, 106). Allen Modellen gemeinsam ist der Zusammenhang mit dem zugrunde liegendem Diabetes mellitus, abhängig zusätzlich von Einflussfaktoren wie Stoffwechseleinstellung, Diabetesdauer, Diabetestyp, Alter, Geschlecht und Körpergröße. Noch nicht abschließend durch Studien belegt aber pathophysiologisch nahe liegend sind der Einfluss zusätzlicher nichtdiabetischer Noxen wie Alkohol- und Nikotineinfluß, Pharmakanebenwirkungen und Niereninsuffizienz, wobei sich diese und der Diabetes mellitus in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken. Spätestens seit der Veröffentlichung der DCCT-Studie 1993 und der UKPDS-Studie 1998 besteht Konsens, dass eine Optimierung des Blutglukosestoffwechsels zur Vermeidung unter Anderem der neurologischen Komplikationen mit jeweils Risikoreduktionen von 50-60% (bei einer HbA1c-Senkung von 2%) beiträgt. (094, 021)

### **1.3. Problematik der Erfassung von Neuropathieparametern in klinischen Studien zur diabetischen Polyneuropathie**

Die Erfassung und Graduierung der diabetischen Neuropathie stellt nach wie vor ein erhebliches Problem dar. Einigkeit herrscht in der Literatur darüber, daß allgemein keine gute Korrelation besteht zwischen neurologischen Symptomen, klinischen Befunden und neurophysiologischen Daten, wie sie sich durch Messung der Nervenleitgeschwindigkeiten bzw. durch die Elektromyographie ergeben. Dies macht es unverzichtbar, daß Instrumentarien zur Erfassung sowohl subjektiver Symptome als auch klinischer Zeichen entwickelt werden.

Die Notwendigkeit zur Erarbeitung einheitlicher Diagnosekriterien wurde schon lange erkannt und schlägt sich unter Anderem in den Empfehlungen der San Antonio Consensus Conference und Folgekonferenzen (018, 002) nieder, wobei speziell standardisierte Untersuchungsbedingungen und einfache, wiederholbare Tests mit hoher Sensitivität und Spezifität gefordert werden. Um diesem Anspruch gerecht zu werden, entwickelten P.J.Dyck et.al. 1988 den Neurological Symptom (NSS) und den Neurological Disability Score (NDS) zur standardisierten Erfassung von Untersuchungs- und Anamneseergebnissen (028), welcher mittels elektrophysiologischer Untersuchungsmethoden validiert wurde.

Bekanntere Therapiestudien zur diabetischen Polyneuropathie, die mit der Problematik der Notwendigkeit der Graduierung neurologischer Defizite behaftet sind, sind zum Beispiel die

ALADIN I-III-Studien (104, 075, 105), deren Hauptziel der Versuch des Nachweises einer signifikanten Besserung sensibler neuropathischer Symptome wie Schmerzen, Brennen, Parästhesien und Taubheitsgefühl unter der Therapie mit alpha-Liponsäure i.v. im Vergleich zu Placebo ist. Dabei wurde, neben elektrophysiologischen Untersuchungen, nach dem Neuropathy Disability Score (ALADIN II) beziehungsweise dem Total Symptom und Neuropathy Impairment Score (ALADIN I, III) bewertet, wobei in allen Studien starke Schwankungen in den Score- Werten auffielen. In Forschungsarbeiten zur Pathogenese der diabetischen Neuropathie, wie zum Beispiel die von PJ Dyck et al zur Bedeutung von endoneuralem Sorbitol, Fructose und myo-Inositol (027), werden Daten ebenfalls im Neurological Symptom und Neurological Disability Score erfaßt.

Die Erfassung und Bewertung von Neuropathiesymptomen in Scores ist mithin in großen wissenschaftlichen Arbeiten als etabliert zu betrachten.

Es finden sich bisher jedoch kaum Aussagen, wie in der San Antonio Consensus Conference gefordert, zur Reliabilität der damit erzielten Ergebnisse beziehungsweise sind die ermittelten Werte unbefriedigend.

So wurden Untersuchungen zur Testwiederholbarkeit in größerem Umfang in der Rochester Diabetic Neuropathy Study (025) an 20 Patienten durchgeführt, ebenfalls unter Anderem für den Neuropathy Symptom Score und den Neuropathy Disability Score, hier mit zum Teil relativ guten Ergebnissen, sowie von Maser R.E. et al (058) an 100 Patienten, mit eher mittelmäßigen Ergebnissen.

Auch in der jahrelangen Arbeit der Münchner Arbeitsgruppe Pankreas- und Nierentransplantation bei diabetischem Spätsyndrom zeigten sich einige Problem des Neurological symptom score und des neurological disability score:

- neurologische Symptome fluktuieren bei Patienten mit diabetischem Spätsyndrom außerordentlich stark. Während sich der Schweregrad neurologischer Symptome im NSS gut abbilden läßt, fehlt ein Instrument, um die Häufigkeit von Symptomen zu erfassen
- häufige klinische Zeichen, die zur Behinderung der Patienten erheblich beitragen wie das Symptom Ataxie werden in der NDS nicht abgebildet.

Demgegenüber nehmen klinische Zeichen, die für die Behinderung des Patienten nicht relevant sind wie Reflexstatus und Vibrationsempfinden einen breiten Raum ein.

Ziel war es deshalb, eine Modifikation des Dyck Scores zu entwickeln, die klinisch für den Patienten relevante Gesichtspunkte der diabetischen Neuropathie besser abbildet, um so eine Basis für therapeutische Interventionsstudien zu erhalten.

Die Untersuchungen zur Validität und Reliabilität des entsprechend dieser Gesichtspunkte überarbeiteten Scores sind im Folgenden Thema dieser Arbeit.



## **1.4. Methode des Dyck-Scores**

Das Prinzip der Neuropathie-Scores von P.J.Dyck, welches auch in den modifizierten Scores beibehalten wurde, ist die Erfassung typischer Defizite an peripherer Polyneuropathie Erkrankter mittels standardisierter Frage- und Untersuchungsabläufe. Dabei erfolgt die Erfassung der Parameter gruppiert nach Symptomen, neurologischen Defiziten bei der körperlichen Untersuchung und Ergebnissen psychophysischer Tests (028). Die Scores nach Dyck sowie der mittlerweile gebräuchlichere nach Young finden sich im Anhang dargestellt.

### **1.4.1. Symptom Score**

Der Neuropathy Symptom Score, welcher durch Befragung des Patienten erhoben wird, erfaßt neurale Hyperaktivität als sogenannte positive Symptome und beeinträchtigte oder fehlende neurale Funktion als negative Symptome. Dabei werden entsprechend der Art der Nervenfasern in motorische Symptome wie Faszikulationen, Spasmen und Krämpfe bzw. Schwäche und Lähmung; in sensorische Symptome wie Kribbeln, Schmerzen bzw. Taubheitsgefühle und in Störungen der autonomen nervalen Regulation Untergruppen gebildet. Bewertet wird das Vorhandensein von maximal 40 Symptomen mit der Vergabe je eines Punktes im Score.

### **1.4.2. Disability Score**

Der Neuropathy Disability Score dokumentiert die Befunde des Untersuchers. Dabei werden Defizite der motorischen Nerven einschließlich der Hirnnerven mittels Kraftmessung und Bestimmung des Reflexstatus sowie Defizite der sensorischen Nerven mittels Bestimmung der Berührungsempfindlichkeit, Schmerzempfindlichkeit, Vibrationsempfindlichkeit und des Lagesinns (Tiefensensibilität) an Finger und Großzeh erfaßt. Diese werden seitengetrent vom Untersucher je nach Schweregrad mit 0 bis 4 Punkten im Score bewertet.

## **1.5. Problematik des Dyck-Scores**

Der Dyck-Score wurde ursprünglich entwickelt in erster Linie zur Diagnosestellung einer peripheren Polyneuropathie. In seiner praktischen Anwendung hat sich die Methode bewährt, jedoch zeigten sich, gerade in Hinsicht auf die Erfassung des Schweregrades der Erkrankung und damit die Erfassung zum Beispiel von Therapieerfolgen, einige verbesserungswürdige Schwächen. So fließt in die Erfassung der subjektiven Beschwerden im Neurological Symptom Score weder die Intensität noch die Häufigkeit der Beeinträchtigung ein. Der Neurological Disability Score erfaßt zwar den Schweregrad des muskulären Defizits und der sensorischen Störungen, nicht jedoch die Ausdehnung letzterer und damit deren klinische Relevanz. Auch die für den Erkrankten im täglichen Leben sehr beeinträchtigende Stand- und Gangataxie wird nicht untersucht. Zudem erfolgt keine Wichtung der Einzeluntersuchungen, so daß zum Beispiel eine Schädigung der motorischen Nervenfasern, welche in der Untergruppe Muscle weakness erfaßt wird, mit maximal 128 Punkten im Score achtfach höher bewertet als eine, gerade beim Diabetiker häufige, Schädigung der schmerzleitenden Nerven, welche mit maximal 16 Punkten bewertet werden kann.

## **1.6. Ziel der Arbeit**

Ziel der Promotionsarbeit war es, zu zeigen, daß der im Weiteren dargestellte modifizierte Score nach Dyck bei gleicher Validität eine gleich gute oder bessere Re-Test-Reliabilität als der originale Score hat.

Außerdem sollte die Korrelation von Teilen des Neuropathie-Scores als auch einzelner Untersuchungsparameter mit dem Gesamtbefund überprüft werden, um so den Gesamtaufbau des Scores zu optimieren. Es wurde geprüft, ob eine Erfassung der Ausdehnung der sensorischen Störungen beziehungsweise der Zweipunkdiskrimination als Scoreparameter sinnvoll sind.

Die Validität und Reliabilität psychophysischer Tests, speziell der Temperaturempfindlichkeitsmessung, sollte am modifizierten Score ermittelt werden.

Der Einfluß der Ausprägung der diabetischen Grunderkrankung auf den Gesamt-Score sowie auf Teile davon wurde ebenfalls untersucht.

## 2. Patienten und Methodik

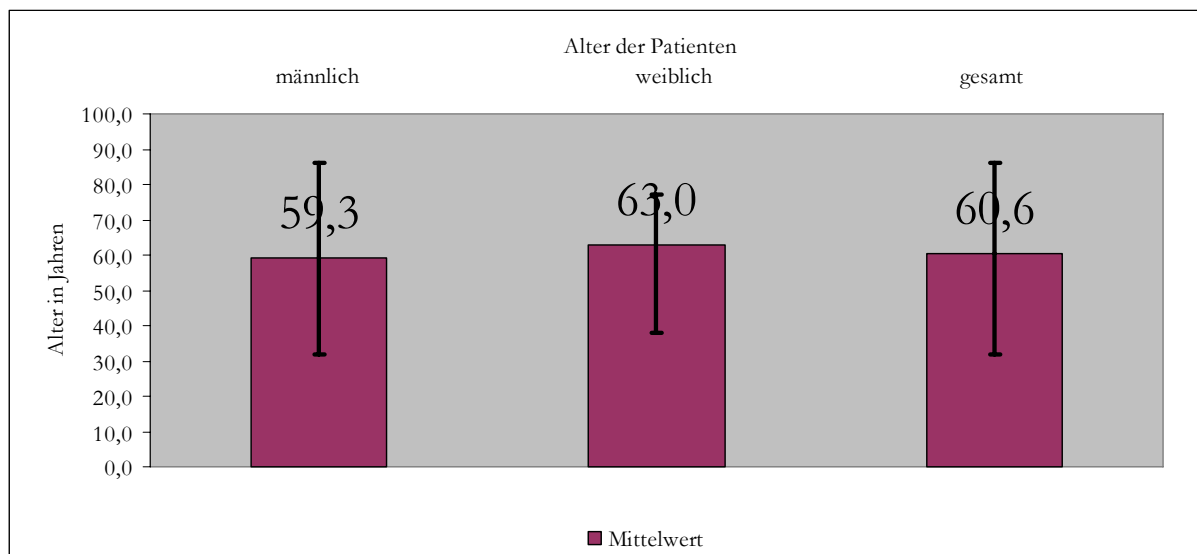
### 2.1. Patientengut

In die prospektive Studie wurden insgesamt 96 Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen. Dabei handelte es sich ausschließlich um Patienten, bei denen die Diagnose einer peripheren Polyneuropathie durch einen Neurologen gesichert wurde. Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als auch Typ 1.

Die Patienten wurden im Zeitraum März 1998 bis Oktober 1998 jeweils im Abstand von 4 Wochen an zwei Terminen im Friedrich Baur Institut, Innenstadtlinikum München, Ziemsenstraße 1 und in der diabetischen Spezialpraxis von Frau DM D. Slesaczek in Dresden, Löwenhainer Straße 17, interviewt und untersucht.

Im Einzelnen setzte sich dieser Patientenstamm wie folgt zusammen:

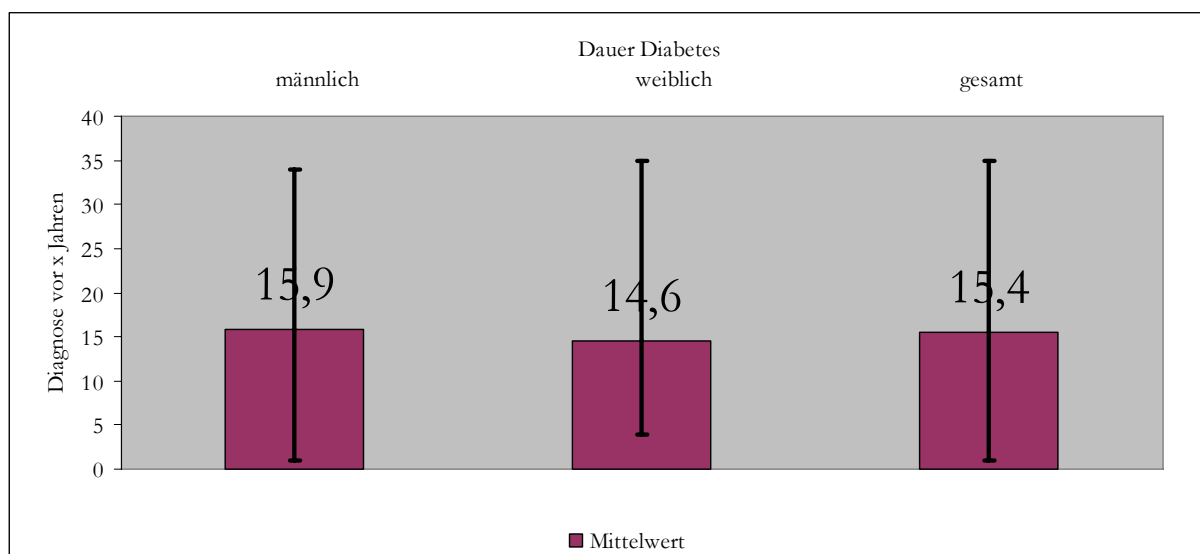
Untersucht wurden 33 Frauen im Alter von 38 bis 77, im Mittel 63,0 Jahren und 63 Männer im Alter von 32 bis 86, im Mittel 59,3 Jahren



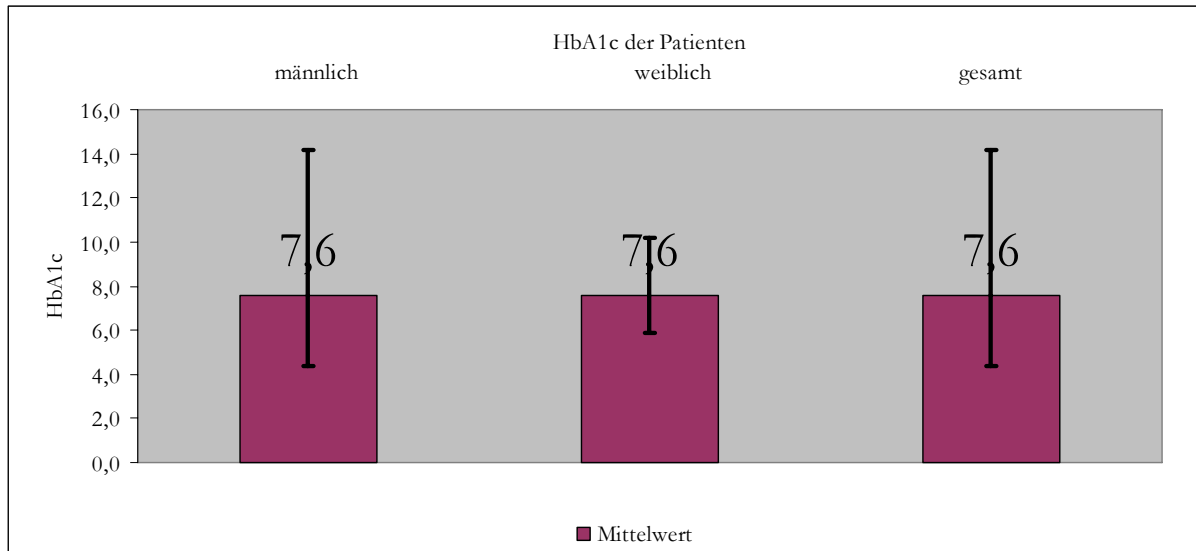
Die Zusammensetzung des Patientenkollektives bezüglich des Diabetestyps, der Therapieart und erfasster Folgeerkrankungen ist in der folgenden Tabelle aufgeführt:

		männlich		weiblich		gesamt	
		absolut	prozentual	absolut	prozentual	absolut	prozentual
Patienten		63	66%	33	34%	96	100%
Diabetes-Typ	1	15	16%	6	6%	21	22%
	2	48	50%	27	28%	75	78%
Insulin-behandelt	ja	52	54%	26	27%	78	81%
	nein	11	11%	7	7%	18	19%
Nephropathie	ja	33	34%	13	14%	46	48%
	nein	30	31%	20	21%	50	52%
Retinopathie	ja	36	38%	17	18%	53	55%
	nein	27	28%	16	17%	43	45%

Die Zeitdauer von Diagnosestellung bis zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug bei den weiblichen Patienten 4 bis 35, im Mittel 14,6 Jahre, bei den männlichen 1 bis 34, im Mittel 15,9 Jahre



Die Stoffwechselsituation wurde anhand des HbA1c mit Werten für die Patientinnen von 5,9 bis 10,2, im Mittel 7,6% und für die Patienten mit Werten von 4,4 bis 14,2, im Mittel ebenfalls 7,6% erfasst



## 2.2. Studienaufbau

Die durchgeführte Untersuchung ist eine prospektive Querschnittsstudie.

Um die Möglichkeit der Verfälschung der Anamnesedaten durch Erinnern der Antworten möglichst zu minimieren, wurde zwischen der ersten und der zweiten Exploration ein zeitlicher Abstand von mindestens und in der Regel vier, maximal sechs Wochen gelegt. Bei einer peripheren Polyneuropathie ist nach allgemeiner Auffassung in diesem Zeitrahmen bezüglich der klinischen Symptomatik von keinerlei Änderung auszugehen. Es wurde darauf geachtet, daß sich Symptome und klinischer Zustand der Probanden in diesem Zeitraum nicht veränderten. Aus diesem Grunde durften die Patienten während des Untersuchungszeitraums keine Änderung der Therapie erfahren. Außerdem wurden Patienten mit im Erfassungszeitraum akut neu aufgetretenen Symptomen ausgeschlossen

Demgemäß wurden folgende **Einschlußkriterien** formuliert:

- ♦ neurologisch gesicherte Diagnose einer peripheren Polyneuropathie mit stabilem Krankheitsverlauf
- ♦ Vorliegen eines Diabetes mellitus als Grunderkrankung

**Ausschlußkriterien:**

- ♦ Überschreiten des zeitlichen Zwischenraumes zwischen den Untersuchungen von maximal 6 Wochen
- ♦ Neuauftreten oder Veränderung einer von der Neuropathie unabhängigen zusätzlichen neurologischen Grunderkrankung
- ♦ Änderung der Therapie der diabetischen Neuropathie im Untersuchungszeitraum

Im Verlauf der Studie mußten keine Probanden ausgeschlossen werden. Es gab keine Studienabbrüche durch die Patienten. Sämtliche Patienten, die an der Erstuntersuchung teilgenommen hatten, nahmen auch am Kontrolltermin teil.

### **2.3. Statistische Auswertung**

Es sollte der Grad des Zusammenhangs der Ergebnisreihen der einzelnen Tests und Teiluntersuchungen, zum Einen zueinander, zur Ermittlung der Testwiederholungsgenauigkeit (Reliabilität), zum Andern im Vergleich zu sinngleichen Tests zur Ermittlung derer Spezifität (Validität), ermittelt werden. Es handelt sich also um die Untersuchung der Korrelation jeweils zweier voneinander unabhängiger quantitativer Merkmalsgruppen. Diese wurde demgemäß ermittelt und dargestellt mit Hilfe des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten  $r$ . Dabei kann  $r$  einen Wert zwischen 1 (starke Korrelation), 0 (fehlende Korrelation) und  $-1$  (indirekt proportionales Verhalten) annehmen. Im gesichteten Schrifttum wurde im Allgemeinen von einer guten Korrelation bei Werten für  $r > 0,7$  ausgegangen, Werte zwischen 0,4 und 0,7 wurden als hinreichend angesehen.

Für einige Ergebnisreihen wurde der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt, um zu zeigen, daß diese tatsächlich aus derselben Grundgesamtheit stammen (0-Hypothese).

### **2.4. Erhebung der Untersuchungsdaten nach dem modifizierten Score nach Dyck**

Der modifizierten Score nach Dyck setzt sich, gleich dem ursprünglichen Score, aus mehreren Teilscores zusammen, welche allerdings erweitert wurden. Diese sind im Einzelnen der Neurological Symptom Score, welcher durch Befragung des Patienten erhoben wird und den subjektiven Leidensdruck erfasst, der Neurological Disability Score, zur Dokumentation der Ergebnisse der klinischen Untersuchung und zusätzlich der Score zur Beurteilung der Ataxie. Die

Einzelergebnisse werden addiert und bilden den Wert für den Gesamtscore. Dieser liegt bei einer möglichen Punktzahl zwischen null und maximal 392 (Frauen 384) Punkten.

Die Scores werden im Folgenden näher beschrieben.

#### **2.4.1. Neurological Symptom Score**

Zur Erhebung des Symptom- Teilscores wurden die Patienten jeweils standardisiert nach einem vorgegebenen Fragebogen und standardisierten Bewertungsmaßstäben (siehe Anhang) exploriert. Der Neurological Symptom Score selbst unterteilt sich in einen Positiv Symptom Score und einen Negativ Symptom Score, jeweils mit Untergruppen zum motorischen, sensorischen und autonomen Nervensystem. Erfasst wird die subjektive Schwere der Beeinträchtigung in fünf Graden (fehlend, mild, moderat, schwer, schwerst) entsprechend mit null bis vier Punkten, zusätzlich die Häufigkeit des Auftretens der Beschwerden, ebenfalls in fünf Graden (fehlend, monatlich, wöchentlich, täglich, permanent) und mit maximal vier Punkten.

Bei Fehlen des Symptoms ist der Wert für die Häufigkeit selbstverständlich ebenfalls gleich Null. Bei insgesamt 32 (Frauen) beziehungsweise 33 (Männer, hier zusätzlich die Frage nach Potenzstörungen) möglichen Symptomen ergibt sich also eine maximal mögliche Punktzahl von jeweils 128 (Frauen) beziehungsweise 132 (Männer) Punkten sowohl in der Ausprägung als auch in der Frequenz, in Summe also eine Punktzahl zwischen Null und 256 beziehungsweise 264 im Symptom Score.

#### **2.4.2. Neurological Disability Score**

Zur Erhebung des Disability- Teilscores wurden die Patienten körperlich untersucht. Untersuchungsmittel waren dabei, orientiert an der Standardausrüstung der meisten klinisch tätigen Kollegen, eine Rydel-Seiffer Stimmgabel mit Dämpfer zur semiquantitativen Vibrationsmessung (128 Hz), ein Pinselchen zur Messung der Sensibilität (auf die Verwendung des Semmes- Weinstein Monofilamentes wurde aufgrund der noch immer mangelnden Verbreitung verzichtet), ein Nadelrädchen zur Spitz- Stumpf- Testung sowie ein Reflexhammer. Als definierte Untersuchungspunkte wurden festgelegt: für den Lagesinn das Daumen- und das Großzehengrundgelenk, für die Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit der Rücken von Zeigefinger und Großzeh beziehungsweise das Knie im Bereich der Kniescheibe. Die

Untersuchungsergebnisse wurden standardisiert in einem Befunderhebungsbogen (siehe Anhang) dokumentiert.

Es erfolgt eine Unterteilung entsprechend den verschiedenen Nervengruppen. Untersucht werden die Funktion der Hirnnerven, die Muskelkraft, der Reflexstatus und die Sensibilität, wiederum unterteilt in Vibrationsempfinden, Lagesinn, Berührungsempfindlichkeit und Schmerzempfinden. Auch hier wird seitengetrennt nach detailliert festgelegten Maßstäben (siehe Anhang) mit null bis vier Punkten bewertet. Bei insgesamt sechsunddreißig Einzeluntersuchungen ergäbe sich eine theoretisch mögliche Punktzahl von Null bis 288. Um der unterschiedlichen Bedeutung der einzelnen Untersuchungen Rechnung zu tragen beziehungsweise um eine Übergewichtung im Score zu vermeiden, wurden einige Einzeluntersuchungen, welche das selbe neurologische Defizit beschreiben, zu Gruppen zusammengefasst und flossen nur mehr mit dem Durchschnittspunktwert der Gruppe in den Score ein. Dies sind im Einzelnen die Gruppe der Hirnnerven, der Muskelkraft und die der Muskeleigenreflexe. Es resultiert letztlich für den Symptom-Score ein möglicher Punktwert zwischen 0 und 112.

Zusätzlich zur Erhebung des Neurological Disability Scores wurde für die Berührungs- und die Schmerzempfindlichkeit die maximale Ausdehnung des neurologischen Defizits ermittelt. Das heißt, falls sich Einschränkungen an den definierten Untersuchungspunkten fanden, wurde zusätzlich die proximale Grenze ermittelt, bis zu welcher sich diese noch nachweisen ließen. Untersucht wurden dabei die Qualitäten Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit, jeweils beidseits an Armen und Beinen. Je nach Ausdehnung wurden dabei 0 bis sieben Punkte vergeben, wie im Anhang beschrieben. Es ergibt sich demzufolge eine mögliche Punktmenge von null bis 56. Die Erhebung dieser Parameter wurde bei 88 der 96 Patienten durchgeführt, bei 8 weiteren war die Untersuchung zu Beginn der Arbeit noch nicht eingeplant gewesen.

### **2.4.3. Ataxie Score**

Zur Erhebung des Scores für die Ataxie wurde sowohl die Stand- als auch die Gangsicherheit beurteilt, und zwar jeweils mit geöffneten beziehungsweise geschlossenen Augen. Die Patienten mußten zur Untersuchung das Schuhwerk ablegen. Bewertet wurde standardisiert nach dem im Anhang dargestellten Schema. Es waren zu insgesamt vier Situationen jeweils null bis vier Punkte zu vergeben, in Summe also maximal sechzehn.



## **2.5. Zweipunktdiskrimination**

Mit der sogenannten Zweipunktdiskrimination wurde untersucht, welcher geringstmögliche Abstand zwischen zwei Stechzirkelspitzen für die Probanden gerade noch als Berührung an zwei Punkten zu erspüren war. Untersucht wurde standardmäßig am Fingerrücken des Zeigefingers, indem in unregelmäßiger Folge entweder eine Zirkelspitze oder, mit wechselndem Abstand zueinander, zwei Zirkelspitzen aufgesetzt wurden, wobei dem Patienten die Sichtkontrolle verwehrt blieb. Über zahlreiche Versuche (mindestens 10) ließ sich so ein Wert für den Abstand zweier Punkte abschätzen, der in Millimetern anzugeben war. Diese Untersuchung wurde an beiden Händen durchgeführt, als Ergebniswert wurde die Summe beider Messungen in Millimetern verwendet. Von der in anderen Fällen oft angewandten Messung an den Fingerbeeren wurde abgesehen, da diese, bedingt durch die häufigen Punktionen zur Blutzuckerspiegel-Selbstkontrolle, naturgemäß eingeschränkt empfindsam werden. Die Zweipunktdiskrimination ist nicht im Untersuchungsumfang des modifizierten Scores nach Dyck enthalten.

## **2.6. psychophysische Messungen**

Zusätzlich zur klinischen Untersuchung mit dem oben beschriebenen modifizierten Score wurde bei allen Patienten eine psychophysische Bestimmung der Temperaturschwellen und Vibrationsempfindung durchgeführt. Hierzu wurde der Thermal Sensory Analyser (Firma Medoc - Advanced Medical Systems, Israel) verwendet.

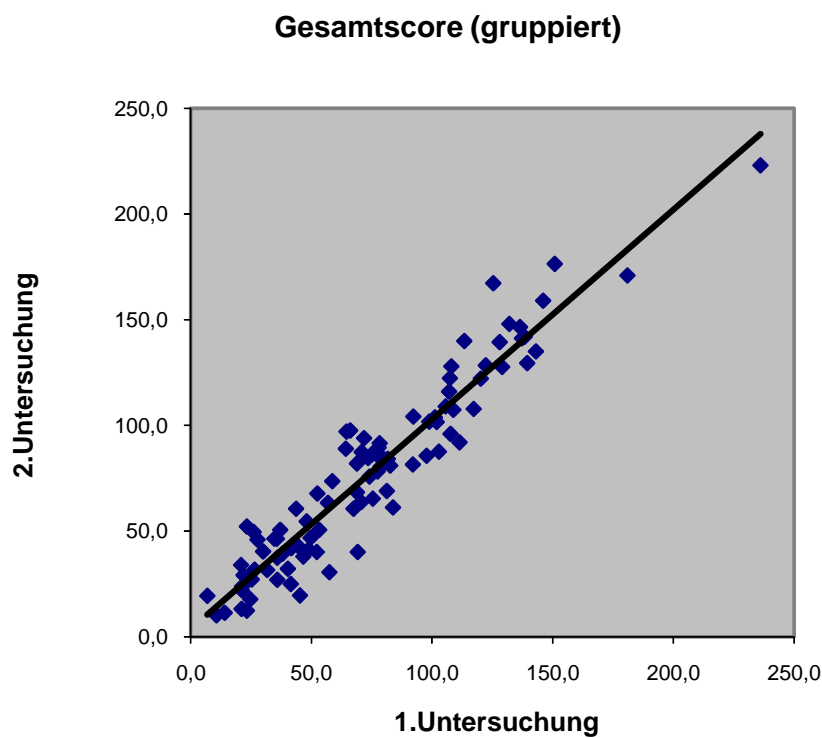
Dabei wurde den Probanden sowohl am rechten Handrücken als auch, in einer zweiten Messung, am rechten Fußrücken ein Temperaturgeber befestigt, welcher computergesteuert in zufälliger Reihenfolge jeweils fünf mal von 32° C bis maximal 50° C aufheizte oder bis minimal 0° C abkühlte. Der Patient hatte zum einen die Aufgabe, mittels eines Tasters die Temperaturänderung zu quittieren, sobald er entscheiden konnte, ob es sich um ein Wärme- oder ein Kälteereignis handelte, zum anderen sollte er angeben, ob es sich um einen Warm- oder Kaltreiz handelte. Dokumentiert wurden also die mittlere Temperaturdifferenz zwischen 32° C und der Temperatur, bei welcher der Taster betätigt wurde als Maß für die Temperaturempfindlichkeit, sodann die Variabilität (Angabe durch das Messprogramm) zwischen diesen jeweils fünf Einzeldifferenzen und die Richtigkeit der Entscheidung für Warm- oder Kalt als Ausdruck der Genauigkeit der Patientenangaben. Diese Werte waren jeweils für die Warm- und für die Kälteereignisse und für die Messung an Hand oder Fuß getrennt zu dokumentieren.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Reliabilität

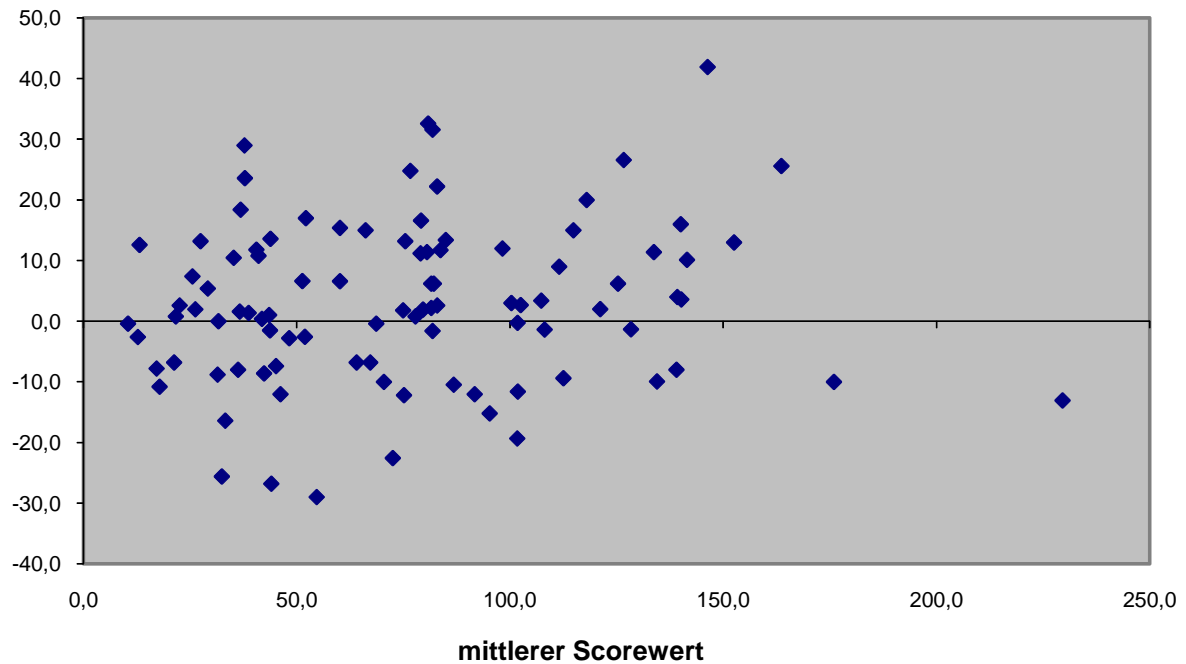
##### 3.1.1. Gesamtscore

Zur Prüfung der Reliabilität des überarbeiteten Tests wurde zunächst der Scorewert der Erstuntersuchung mit dem der Nachuntersuchung korreliert. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,906,  $p < 0,025$ . Damit zeigt sich eine exzellente Korrelation innerhalb des Gesamttests, also eine hohe Reliabilität. Auffällige Ausreiser gab es keine.



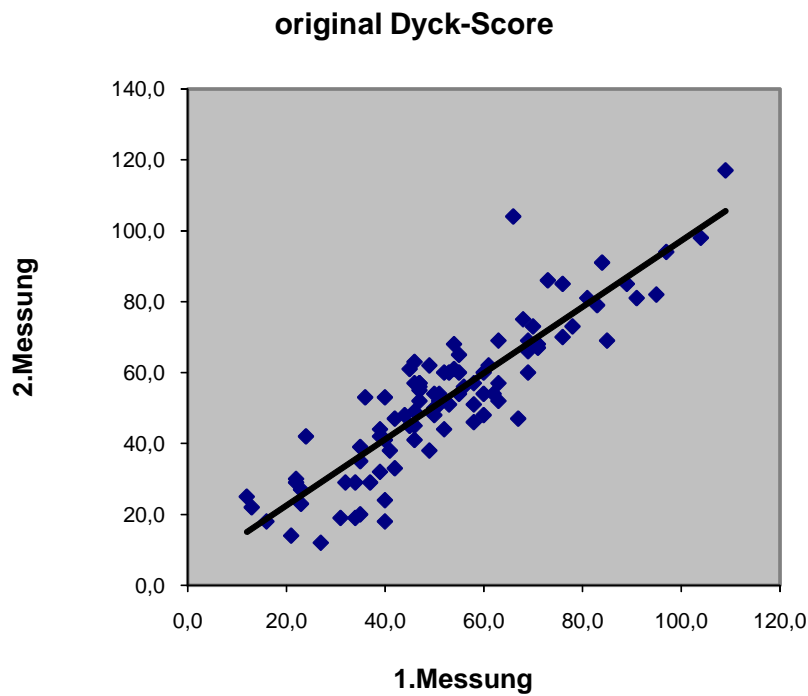
Um zu prüfen, wie der Test sich innerhalb seiner Reichweite verhält, das heißt, ob bei hohen oder niedrigen Werten die Genauigkeit nachlässt, wurden die Differenzen in den Werten der Vor- und Nachuntersuchung gegen den mittleren Scorewert geprüft. Dabei war kein Trend einer Zu- oder Abnahme mit steigenden Scorewerten darzustellen, das heißt, im unteren Testbereich sind die Schwankungen bezogen auf den Scorewert verhältnismäßig höher.

### Schwankung der Differenzen

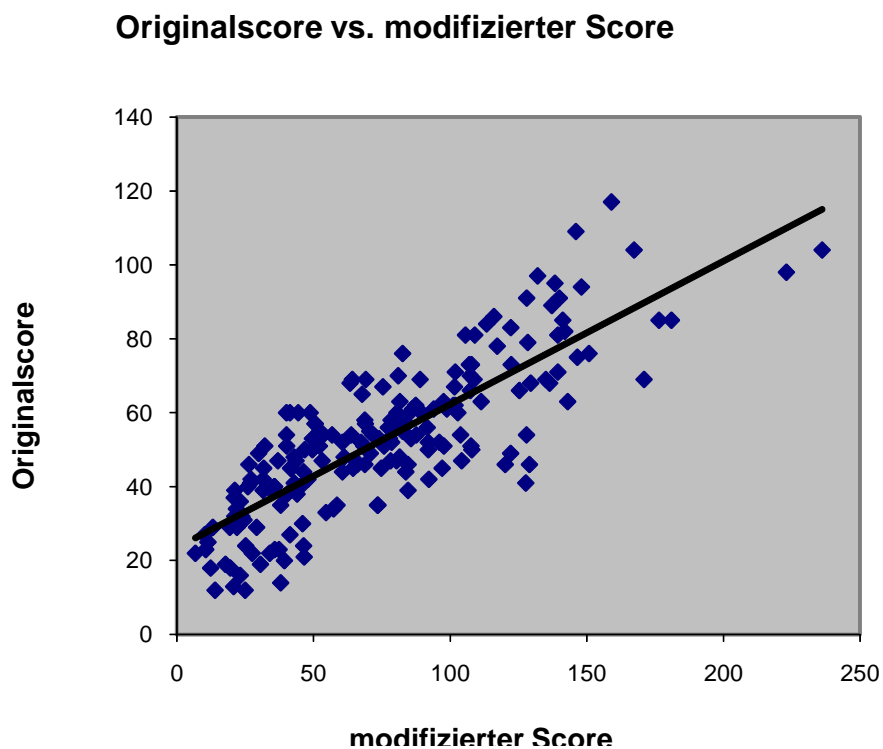


#### 3.1.2. Prüfung anhand des Originalscore

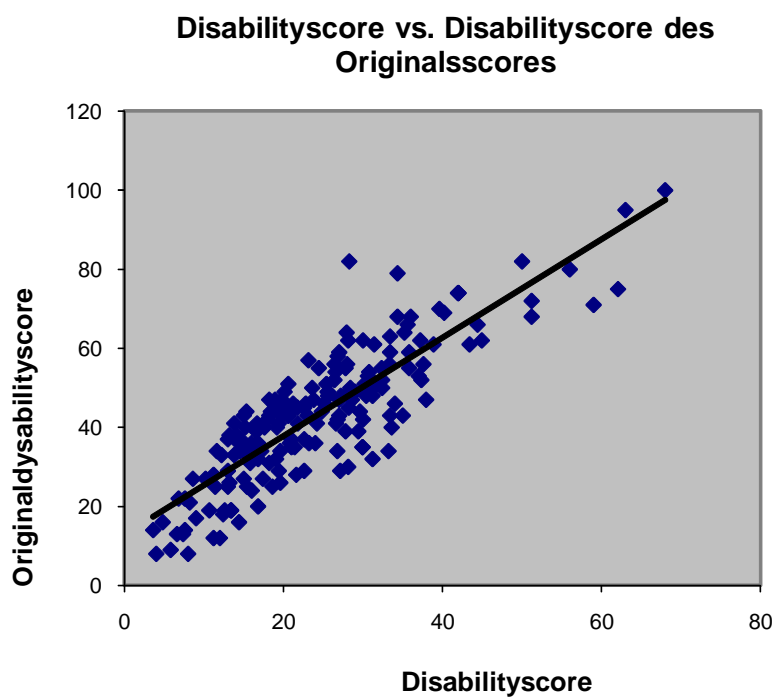
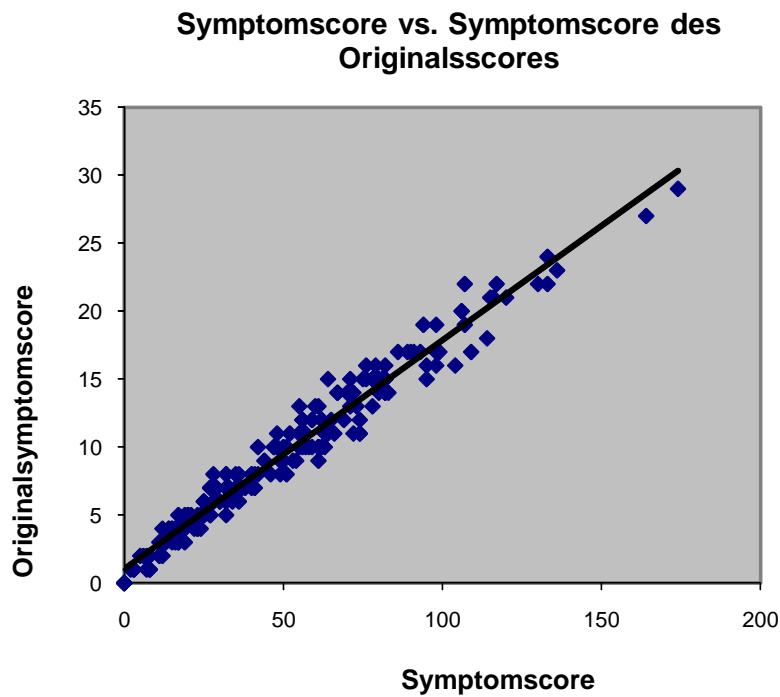
Von besonderem Interesse war natürlich der Vergleich mit dem Originalscore. Dafür wurden die vorhandenen Patientendaten im Originalscore erfasst. Die Werte der Erst- und der Nachuntersuchung wurden ebenfalls zueinander in Korrelation gesetzt. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,792 und ist damit relativ hoch, wenn auch nicht so hoch wie der des überarbeiteten Scores. Die Wertepaare sind bei  $p = 0,73$  nicht signifikant vergleichbar.



Um zu prüfen, wie die Vergleichbarkeit der Testergebnisse im Original- und modifizierten Score sind, wurden die sich entsprechenden Untersuchungsergebnisse beider Scores gegeneinander korreliert. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,677 und ist damit noch recht hoch.  $p < 0,01$



Zusätzlich wurden die zwei Hauptunterscores, der Symptom- und der Disabilityscore des Original- und des modifizierten Scores verglichen. Der Korrelationskoeffizient beträgt für die Symptomscores 0,9648 und für die Disabilityscores 0,7365.

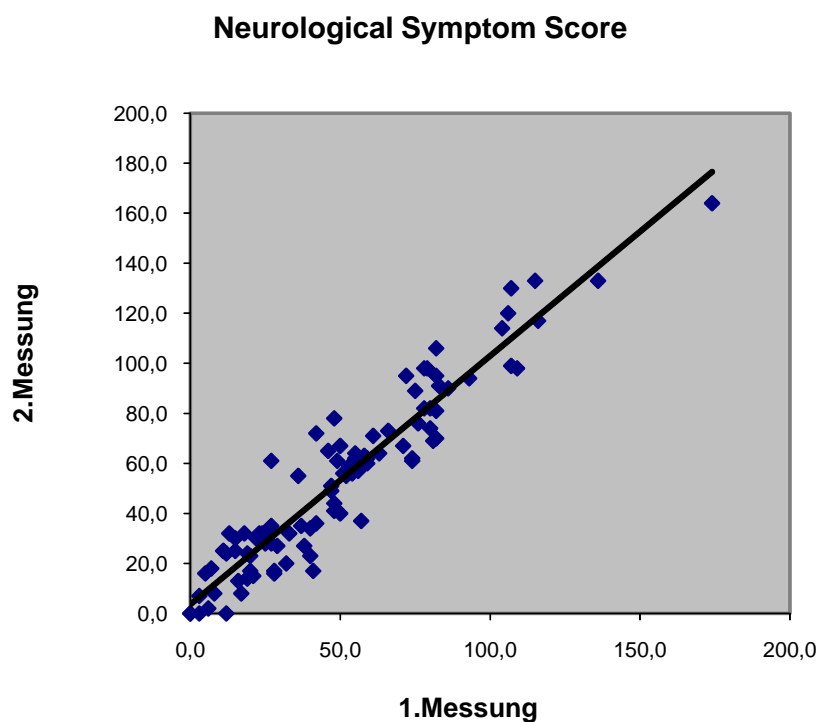


### 3.1.3. Unterscores

Um die Kohärenz des Gesamtscores zu prüfen, wurden auch die einzelnen Unterscores untersucht

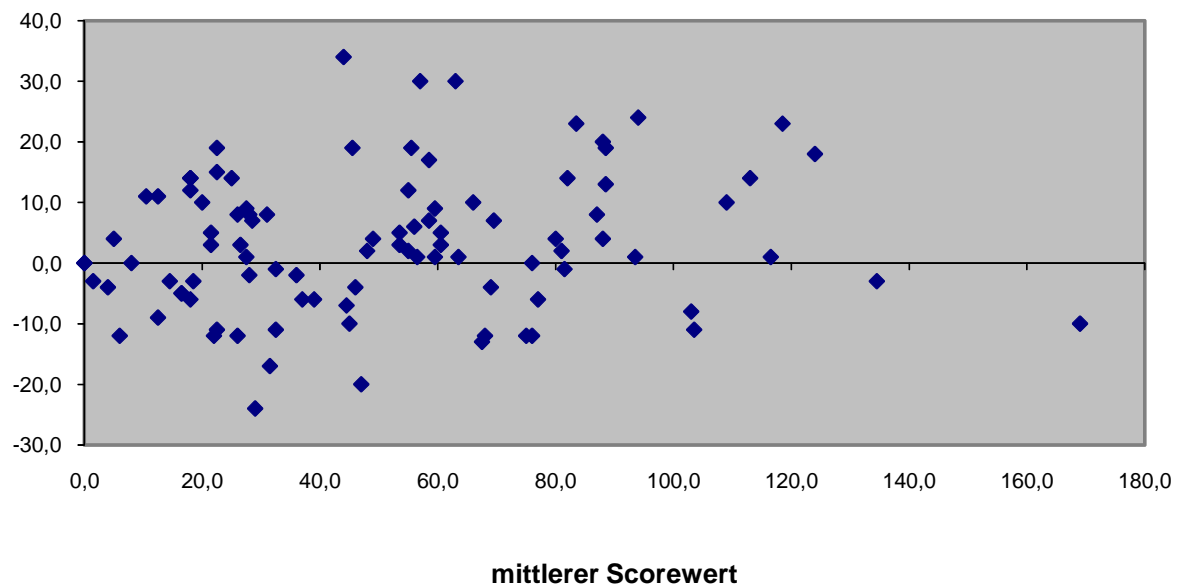
#### 3.1.3.1. Neurological Symptom Score

Auch hier wurden wieder die Werte, welche sich aus der Befragung zur Erst- und Nachuntersuchung ergeben hatten, zueinander korreliert. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,897 und ist damit sehr hoch.  $p < 0,01$



Bei der Einzeldurchsicht der Befundbögen fällt auf, dass zur Nachuntersuchung nicht immer dieselben Beschwerden angegeben wurden. Deshalb wurde auch hier die Schwankungsbreite der Differenzen untersucht und dabei fällt auf, dass im unteren Testbereich die Schwankungen bezogen auf den mittleren Scorewert höher sind. Mit Zunahme des Scorewertes wird das Ergebnis naturgemäß stabiler.

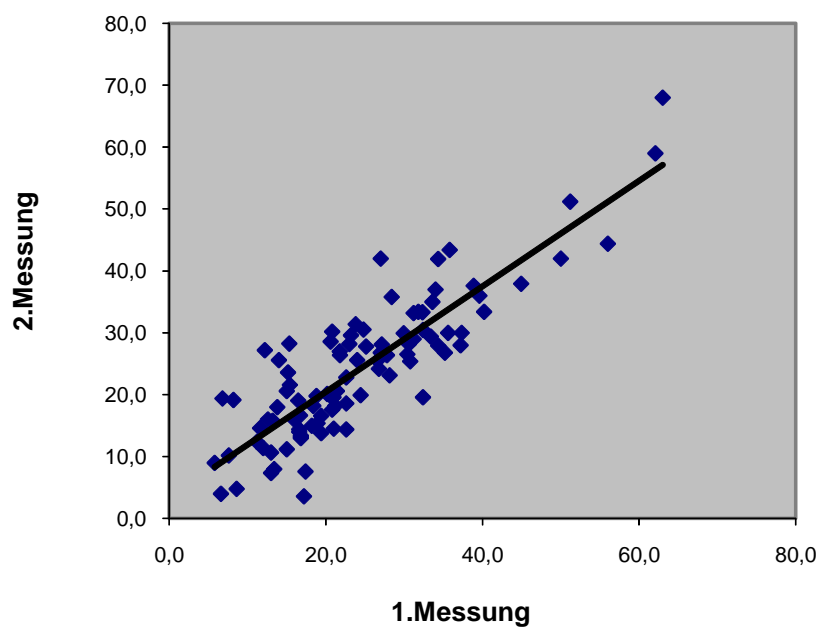
### Schwankung der Differenzen



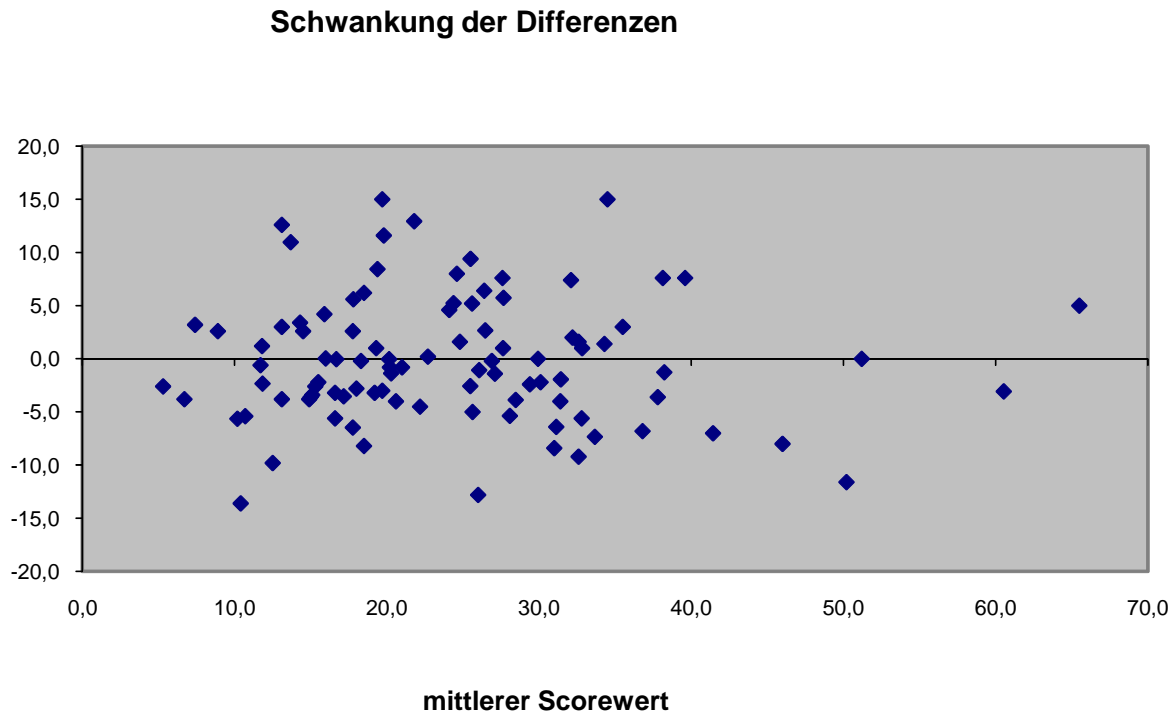
#### 3.1.3.2. Neurological Disability Score

Es wurden die Befunde der körperlichen Untersuchung der Erst- und Nachuntersuchung korreliert. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,749 und ist damit ebenfalls hoch.  $p=0,79$ , damit keine signifikante Vergleichbarkeit.

### Neurological Disability Score



Auch hier wurde wieder die Schwankungsbreite der Differenzen der einzelnen Vergleichsuntersuchungen bezogen auf deren mittleren Wert untersucht mit dem Ergebnis einer wertunabhängigen relativ gleichmäßigen Schwankung. Das heißt, im Verhältnis zum Scorewert sind die Schwankungen im unteren Wertebereich größer.



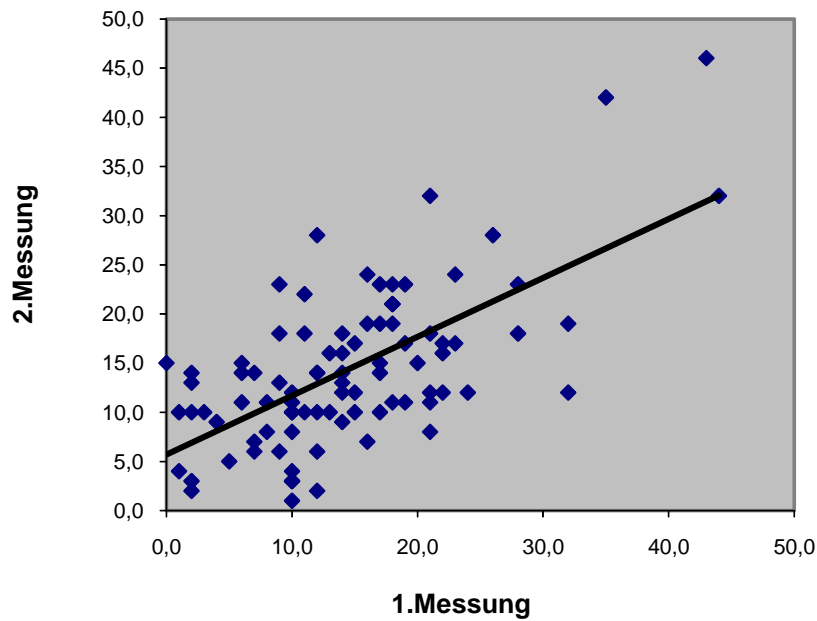
### 3.1.3.3. Ausdehnung

Im Rahmen der Erhebung des Disabilityscores wurde, wie oben beschrieben, auch die Ausdehnung der neurologischen Defizite bei der Schmerz- und Berührungsempfindlichkeit mit untersucht. Da sich die Einschätzung der Grenzen des Areals geminderter Empfindlichkeit aufgrund des fließenden Übergangs als schwierig herausstellte, wurde versucht, durch eine hohe Anzahl an Einzelstimuli die Genauigkeit zu erhöhen, wobei dennoch natürlich auch für die Patienten die genaue Grenzziehung schwierig blieb.

Dementsprechend zeigt sich in der Korrelation der Ergebnisse der Vor- und Nachuntersuchung der Korrelationskoeffizient mit 0,417 nicht sonderlich hoch. Bei  $p = 0,89$  besteht keine Signifikanz.

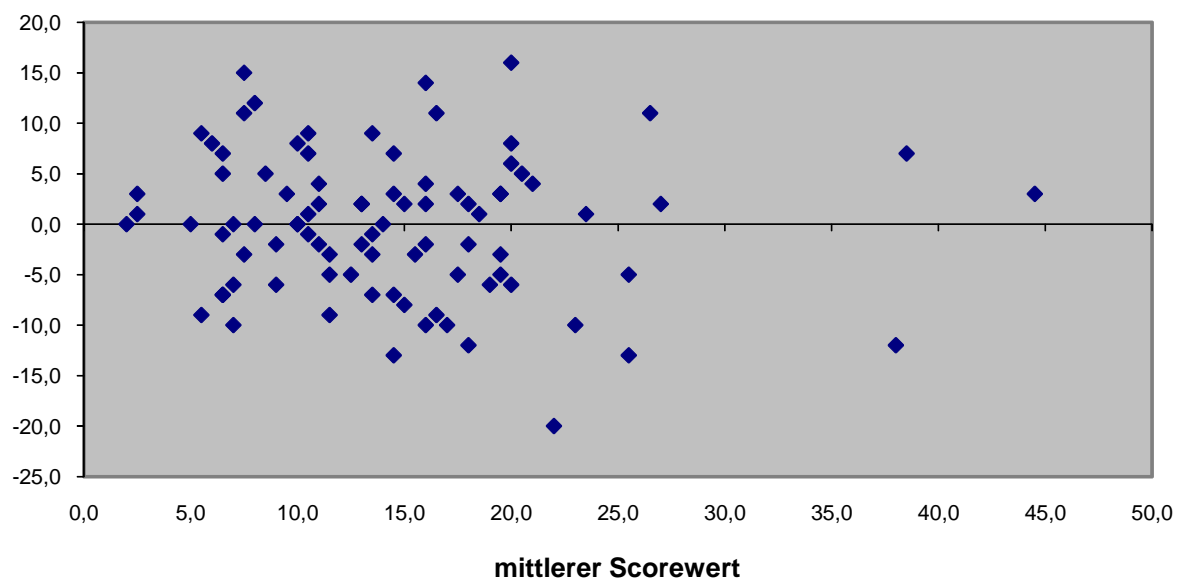


### Ausdehnung



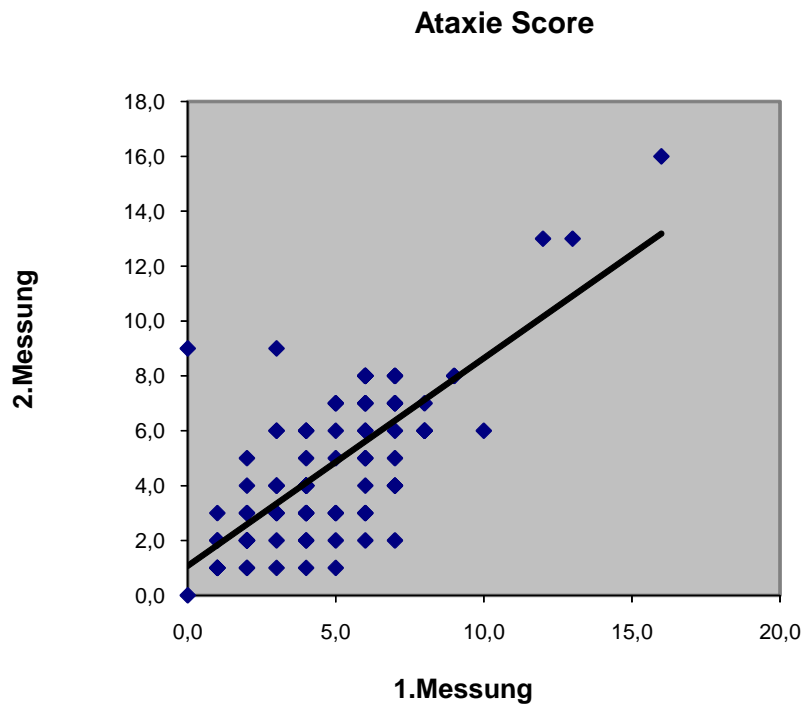
Die Differenzen der Testwerte im Bezug auf den Scorewert zeigte wie schon bei den anderen Tests eine im unteren Wertbereich relativ größere Schwankungsbreite.

### Schwankung der Differenzen

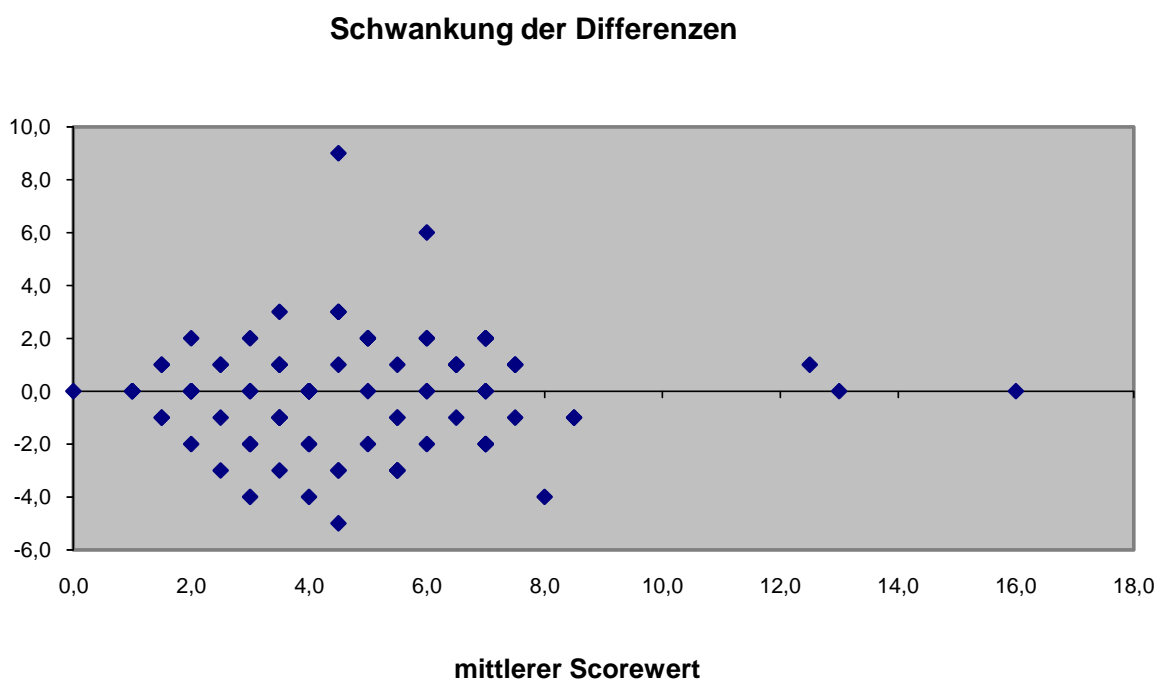


### 3.1.3.4. Ataxie-Score

Der Ataxie Score war neu aufgenommen worden. Die Befunde der Erst- und Nachuntersuchung wurden ebenfalls miteinander korreliert. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,534 und ist damit mäßig hoch. Mit  $p = 0,66$  besteht keine Signifikanz

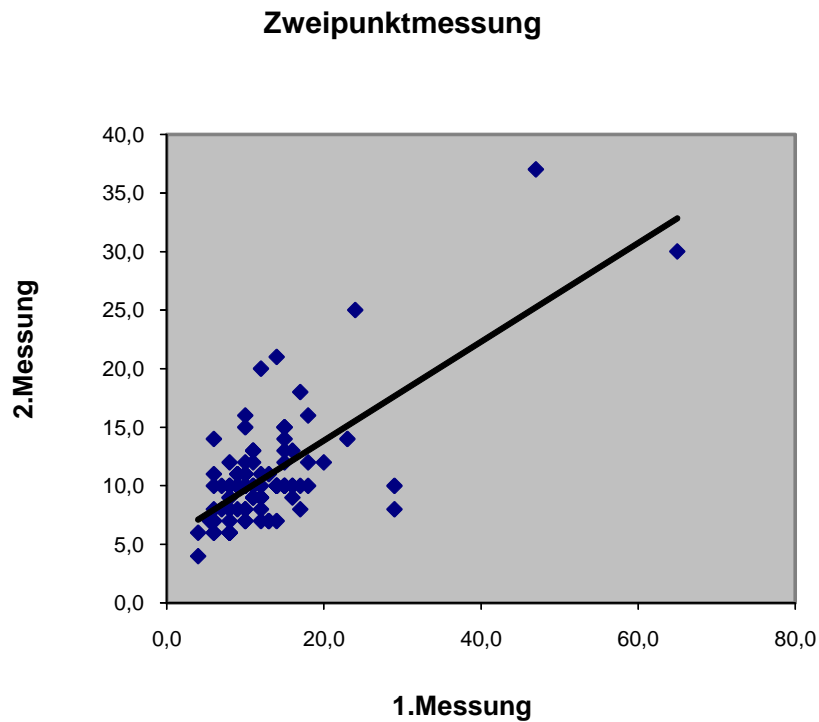


Zur Kontrolle der Abhängigkeit der Schwankungsbreite vom mittleren Scorewert wurden diese korreliert. Wie schon bei den anderen Tests zeigten sich die Schwankungen vor allem im unteren Wertebereich verhältnismäßig ausgeprägt.

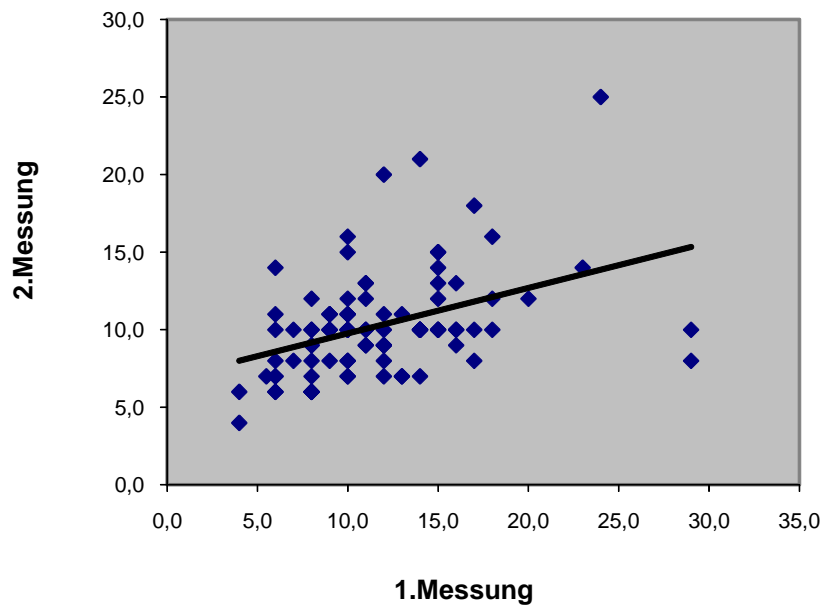


### 3.1.3.5. Zweipunktdiskrimination

In dieser Untersuchung wurde abweichend von den bisherigen Tests kein Scorewert erhoben, sondern ein Messwert. Erfasst wurde die Summe der mittleren noch als zwei Punkte wahrnehmbaren Strecke an beiden Händen in Millimetern, die Werte der ersten wurden mit denen der zweiten Messung korreliert. Der Korrelationskoeffizient ist mit 0,505 ausreichend hoch, jedoch fällt auf, dass zwei Patienten (reproduzierbar) auffällig schlechte Werte aufwiesen. Da es sich bei den resultierenden Werten offensichtlich um extreme Ausreißer handelt, wurde als Ausschlusskriterium ein Messwert (in Summe beider Seiten) von 40 mm festgelegt. Der nach erneuter Prüfung resultierende Korrelationskoeffizient ist mit 0,169 als sehr niedrig einzuschätzen.

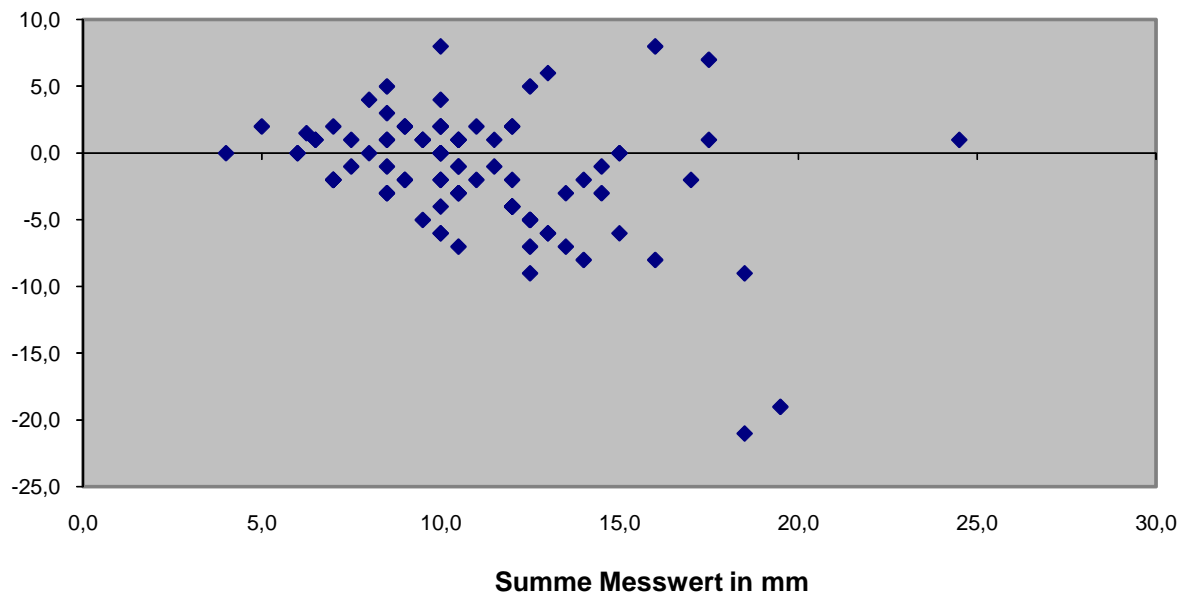


### Zweipunktmessung ohne Ausreißer



Bei der Untersuchung der Schwankungsbreite der Messwerte in Abhängigkeit von ihrem Gesamtwert fiel ein Trend zur Zunahme bei höheren Werten auf.

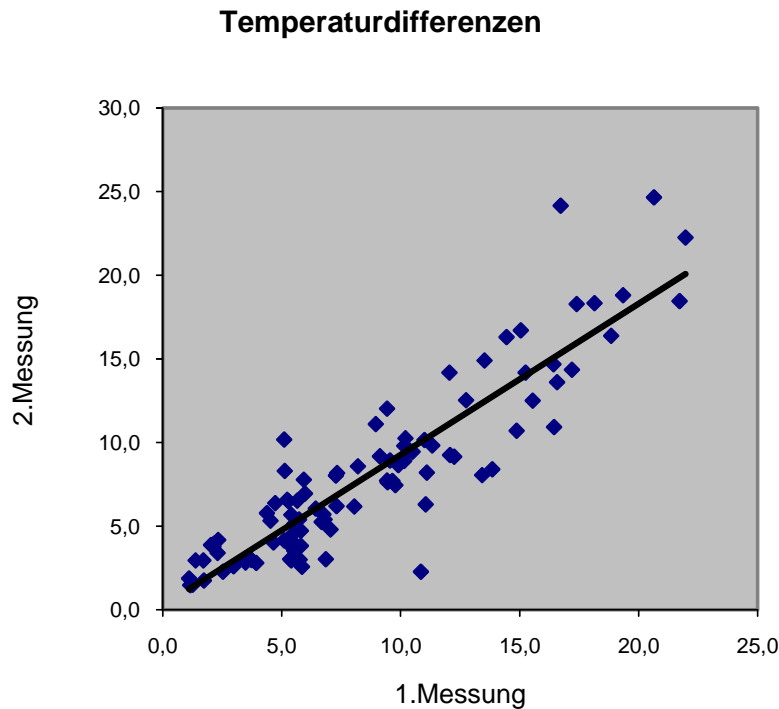
### Schwankung der Differenzen



### 3.1.3.6. Temperaturdifferenzempfindlichkeitsmessung

#### 3.1.3.6.1. Temperaturdifferenzempfindlichkeitsmessung gesamt

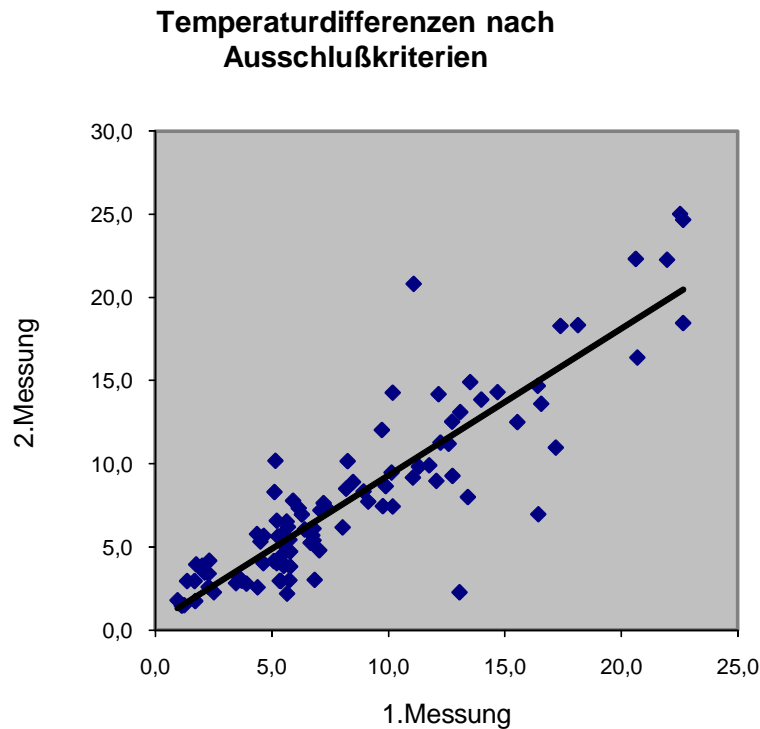
Bestandteil der Untersuchungen war ebenfalls eine Messung der Temperaturempfindlichkeit wie oben beschrieben. Der Durchschnitt der Temperaturdifferenzen an Hand und Fuß, jeweils für Kälte und Wärmereiz, wurden mit ihren Werten der Erst- und Kontrolluntersuchung korreliert. Der resultierende Korrelationskoeffizient beträgt 0,812 und ist somit hoch.



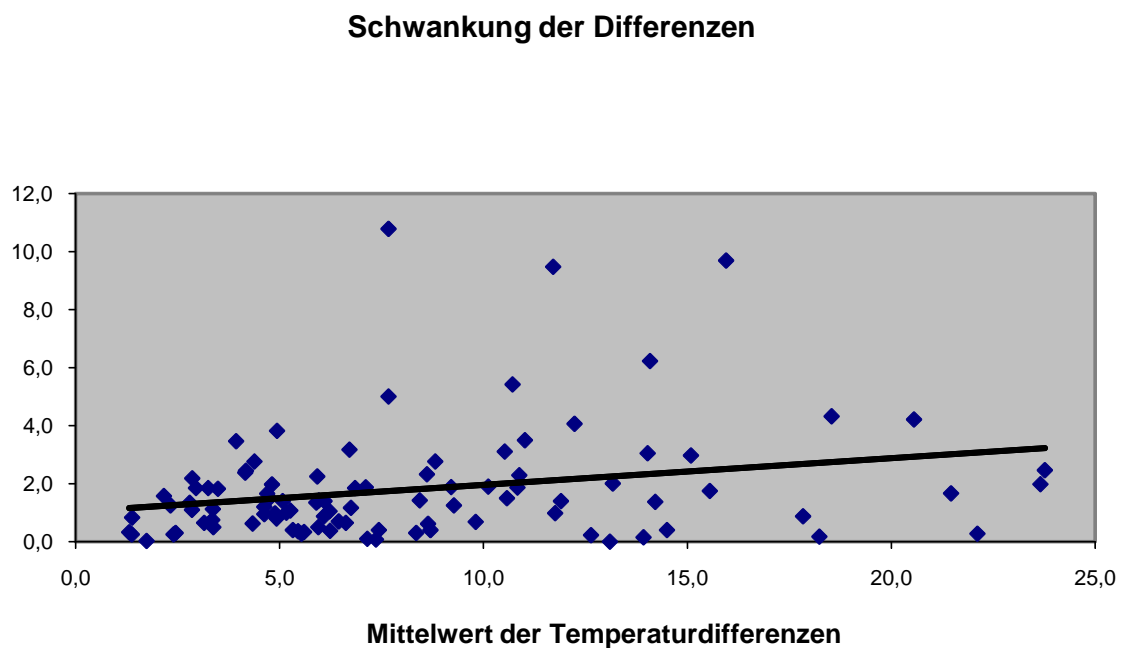
Bei den Untersuchungen fiel jedoch auf, dass zum Teil die Variabilität der erfassten Werte sehr hoch war, zum Anderen einzelne Patienten vermehrt Kälte und Wärme falsch erkannten. Beides lässt jeweils an einer korrekten Temperaturempfindung oder korrekten Mitarbeit zweifeln, so dass die Messwerte nicht mehr als zuverlässig betrachtet werden konnten. Es lag deshalb nahe, auch hier eine Qualitätssicherung durch Festlegung von Grenzwerten einzuführen. Als Grenzwert für die Variabilität (Angabe durch das Messprogramm) wurde die doppelte Standardabweichung festgelegt, welche bezogen auf die Einzelwerte berechnet 23,3 beträgt. Die Messungen, welche diesen Variabilitätswert überschritten, wurden demzufolge in der Auswertung nicht berücksichtigt. Für die Erstuntersuchung war dies 18-mal der Fall, für die Nachuntersuchung 10-mal. Der Durchschnitt der Temperaturdifferenzen der übrigen Messungen floss wie sonst auch in das Ergebnis ein. Nach dieser Festlegung ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,769.

Ähnlich wurde bei der Festlegung des Grenzwertes für die höchst mögliche zulässige Anzahl von Fehlern vorgegangen. Bezogen auf alle Einzelwerte beträgt die doppelte Standardabweichung 2,3.

Dementsprechend wurden Patiententeilerggebnisse mit einer Fehlerhäufigkeit von über 2 ausgeschlossen. Für die Erstuntersuchung war dies 23-mal der Fall, für die Nachuntersuchung 30-mal. Die Korrelationstestung ergibt nunmehr einen Koeffizienten von 0,786.



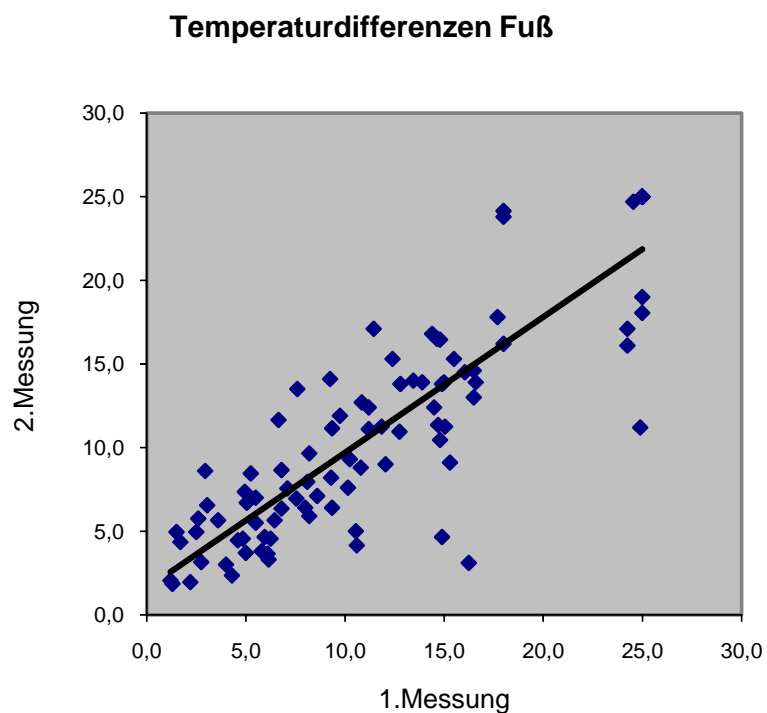
Die Betrachtung auf eine Abhängigkeit der Schwankungen zwischen Erst- und Kontrolluntersuchung von deren Ausprägung zeigt eine relativ gleichmäßige Verteilung.



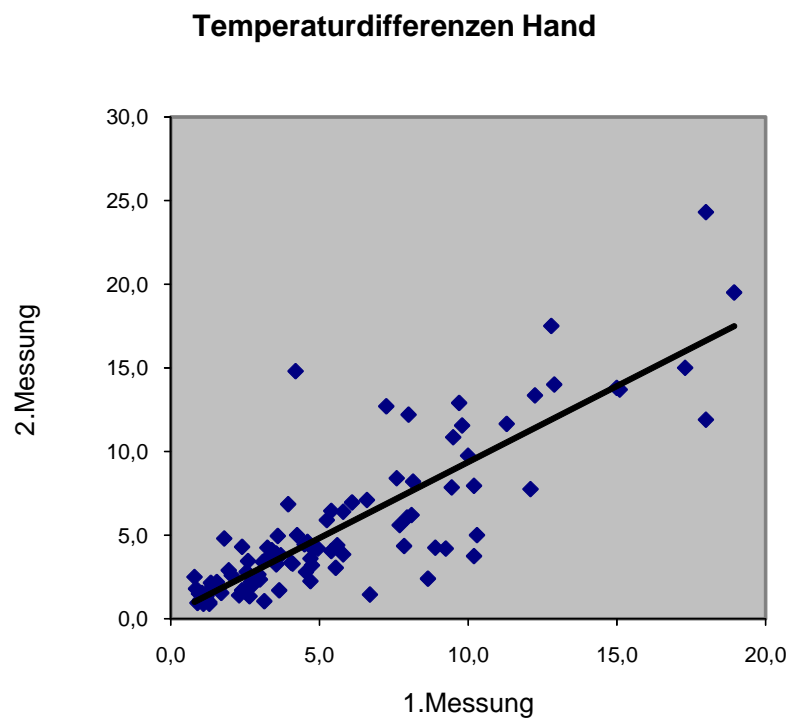
Zu Klären war jetzt die Frage der Stabilität der einzelnen Bestandteile der Testung der Temperaturempfindlichkeit.

#### 3.1.3.6.2. Temperaturdifferenzempfindlichkeitsmessung detailliert

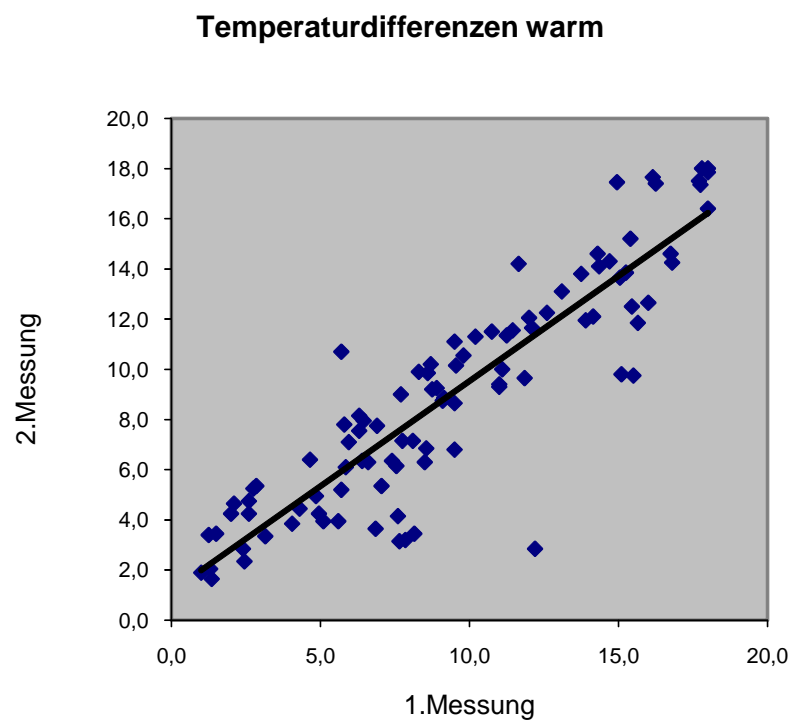
Die Temperaturempfindlichkeitsmessung am Fuß konnte für 94 Patienten bewertet werden, der Korrelationskoeffizient ist mit 0,743 gut.



Für die Messung an der Hand erfüllten 95 Patienten die Einschlusskriterien, der Korrelationskoeffizient beträgt 0,719

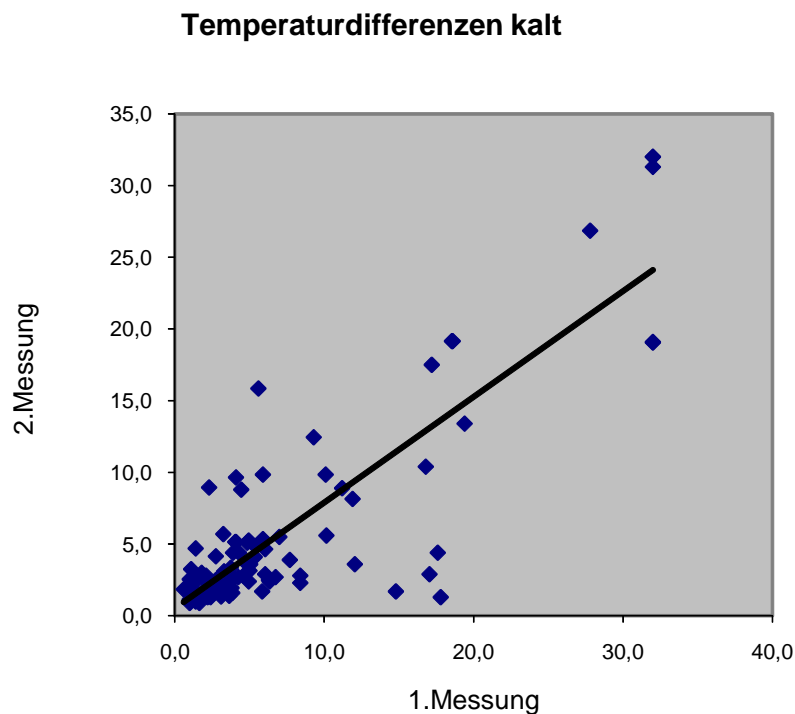


Es erfolgte die Betrachtung bezogen auf die Temperatursenkung, für insgesamt 96 Patienten ergab sich hier ein Korrelationskoeffizient von 0,806.

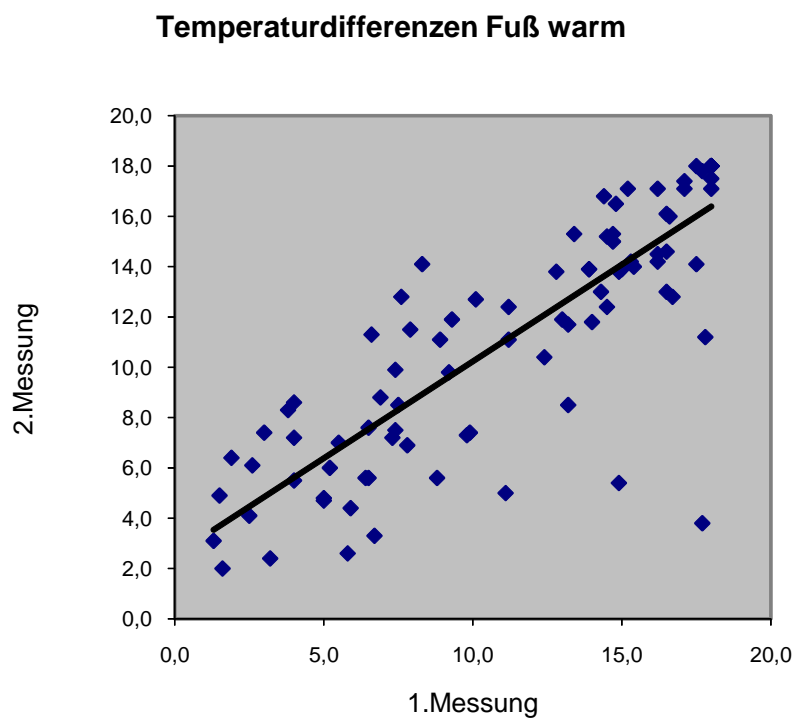




Für die Kaltauslenkung, mit 91 verwertbaren Patientenmessungen und nach zusätzlichem Ausschluss eines Ausreißers, ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,715.

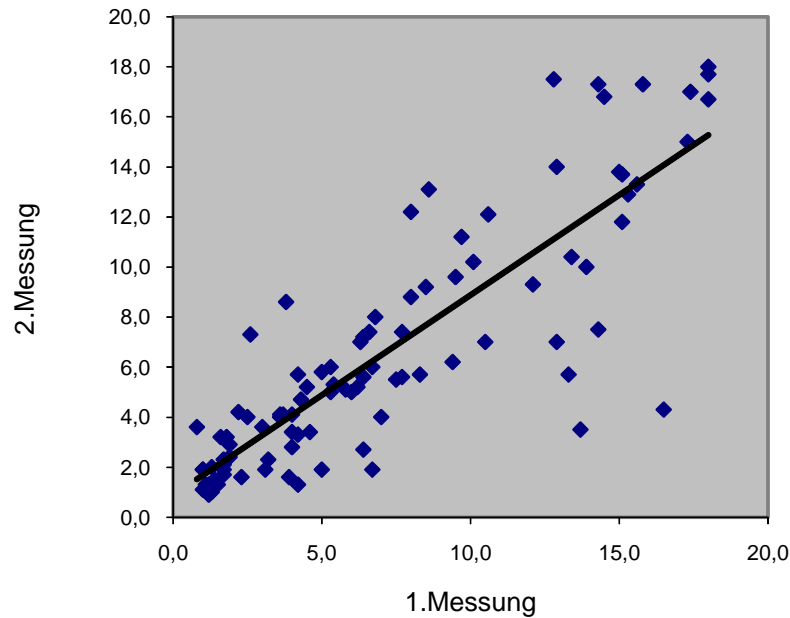


Noch genauer untergliedert zeigt sich für die Wärmeempfindung am Fuß für 92 Patienten ein Korrelationskoeffizient von 0,706.



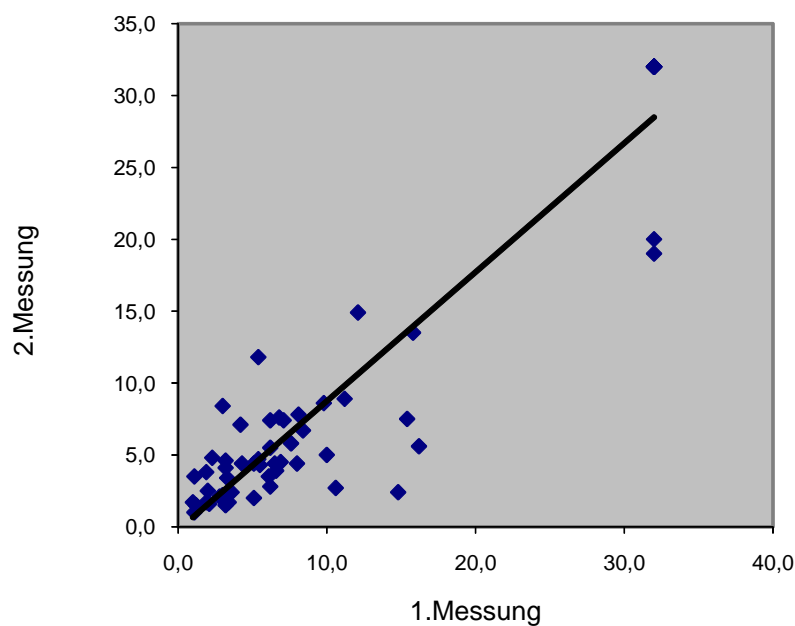
Ebenfalls für die Wärmeempfindung, jetzt jedoch an der Hand, beträgt der Korrelationskoeffizient 0,724.

### Temperaturdifferenzen Hand warm

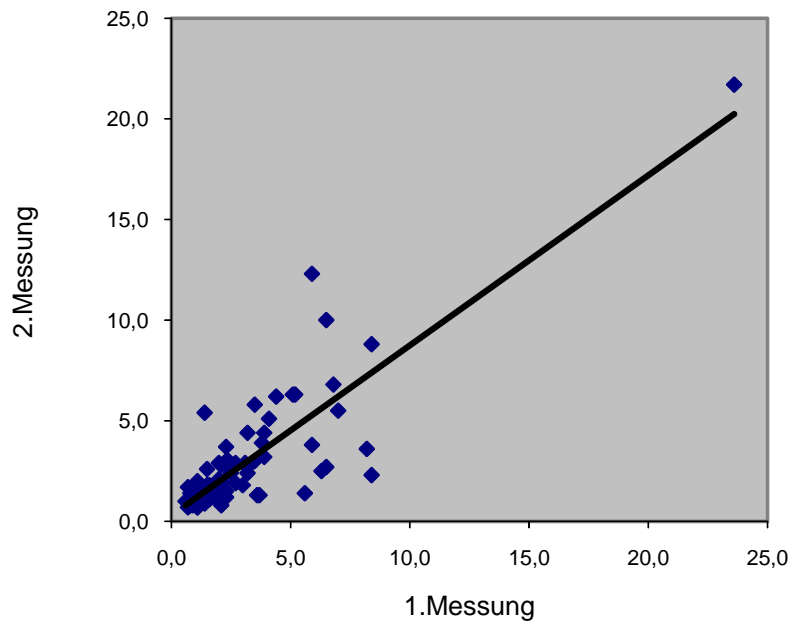


Für die Kälteempfindlichkeit ist der Korrelationskoeffizient für den Fuß bei allerdings nur 58 Patienten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,878 deutlich höher als der der Hand mit 0,714 bei 81 Patienten. Eingeschränkt wird dieser Vorteil durch die hohe Ausschlußquote aufgrund fehlerhafter Temperaturerkennung, wie sie weiter unten dargestellt wird.

### Temperaturdifferenzen Fuß kalt



### Temperaturdifferenzen Hand kalt



Interessant war nunmehr auch, ob es bei Kalt- oder Warmreizen beziehungsweise an Hand oder Fuß zu mehr Fehlern kam. Für diese Beurteilung wurden die Fehler der ersten und zweiten Messung jeweils addiert. Damit ergibt sich eine theoretisch mögliche Höchstfehlermenge von 3840. Die entsprechende Aufstellung findet sich in folgender Tabelle:

	Warm	Kalt	Gesamt
Fuß	50	244	294
Hand	18	90	108
gesamt	68	334	

Gut zu erkennen ist zum Einen wie erwartet die mit dem circa dreifachen Wert deutlich höhere Fehlerhäufigkeit am Fuß. Zum Anderen imponiert die deutlich schlechtere Kalt-Warm-Erkennung bei Kaltreizen.

Direkt resultierend ergab sich die Frage, ob bei einer erhöhten Fehlerquote auch die Variabilität der Reizschwellen steigt und umgekehrt. Dazu wurde die Variabilität mit der Fehlerzahl in Korrelation gesetzt, und zwar für jede einzelne Messung wie Kälte am Fuß oder Wärmereiz der Hand, woraus sich bei 96 Patienten und jeweils 2 Messungen 768 Wertepaare ergeben. Der dabei ermittelte Korrelationskoeffizient beträgt 0,032, das heißt, es besteht kein Zusammenhang zwischen Fehlerhäufigkeit und schwankenden Wahrnehmungsschwellen.

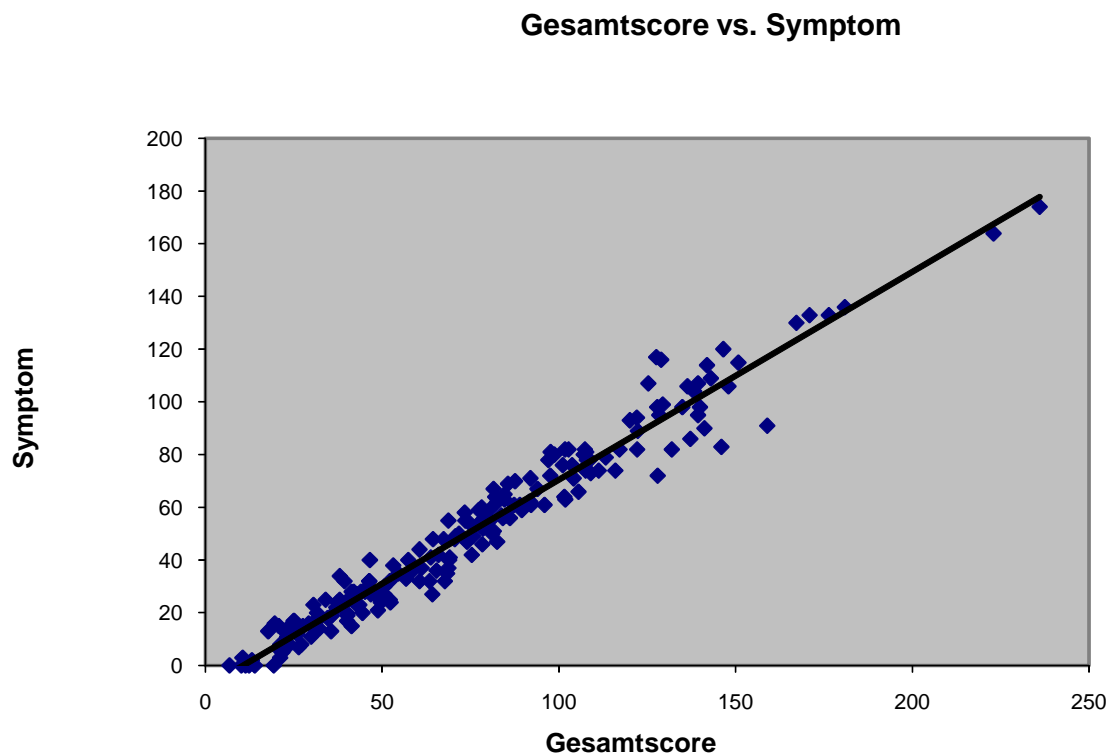
### **3.2. Korrelation der einzelnen Untersuchungsverfahren miteinander bzw. mit dem Gesamtscore (Validität)**

Nachdem der Gesamtscore und seine Unterscores auf ihre Reliabilität geprüft wurden, erschien es sinnvoll, einzelne seiner Bestandteile auf ihre Stichhaltigkeit, also Validität, hin zu überprüfen.

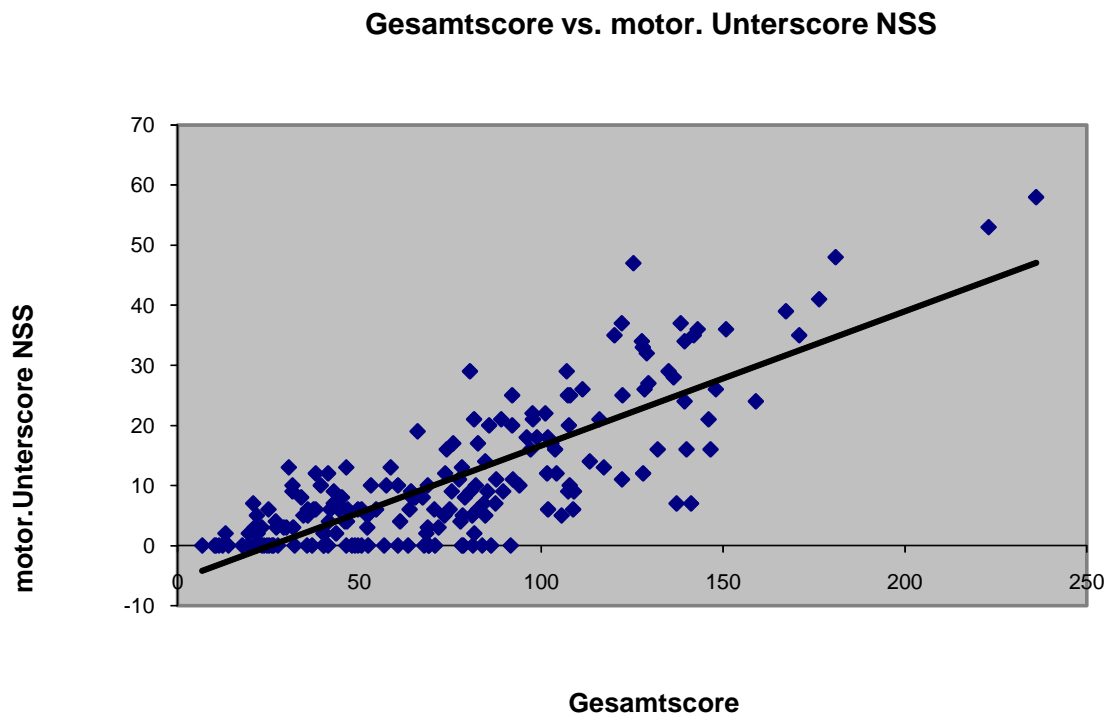
#### **3.2.1. Einzelscores am Gesamtscore validiert**

##### **3.2.1.1. Symptomscore**

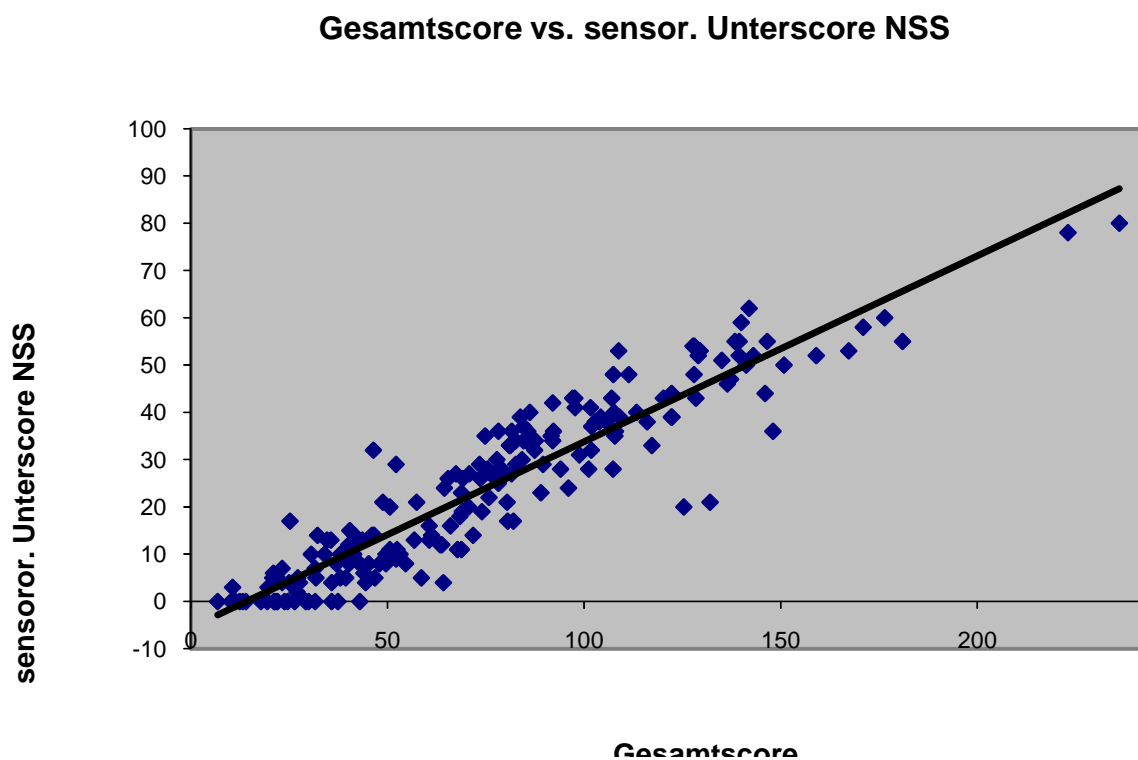
Validiert man zunächst den Symptom-Score am Gesamtscore, so erhält man mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,959 eine exzellente Korrelation.



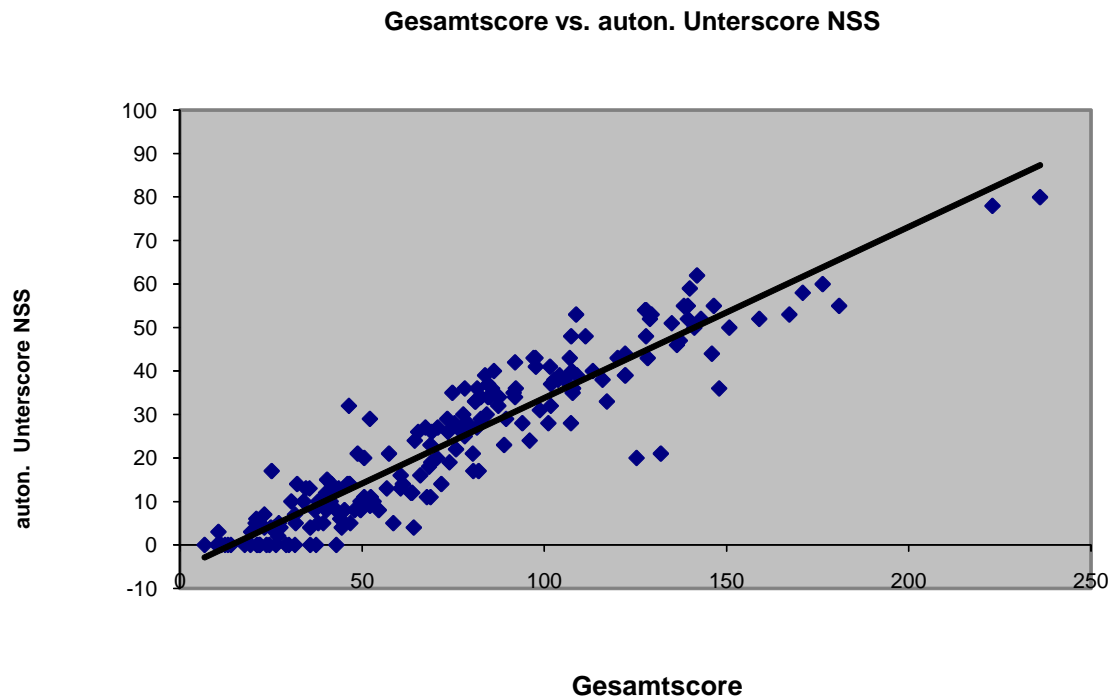
Untergliedert in die Einzelscores des NSS zeigt sich für die motorischen Defizite (negative und positive) gemessen am Gesamtscore eine recht gute Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,6556.



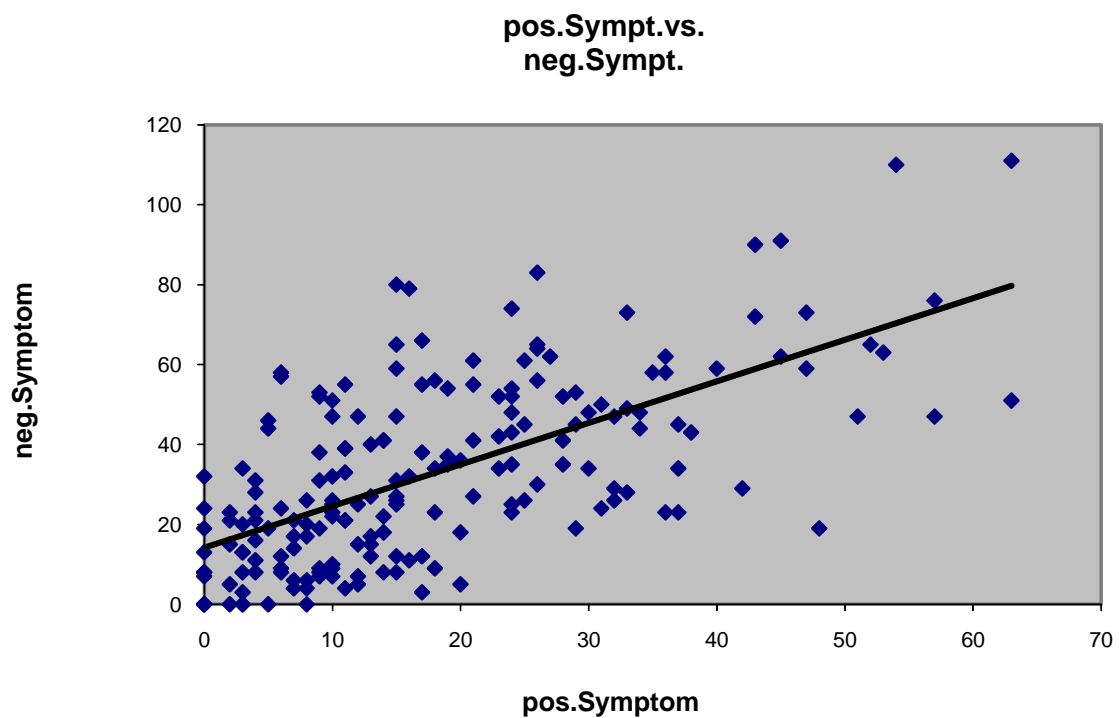
für die sensorischen Defizite zeigt sich wiederum mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,8679 eine hochgradige Übereinstimmung der Symptome mit dem Schweregrad der Erkrankung.



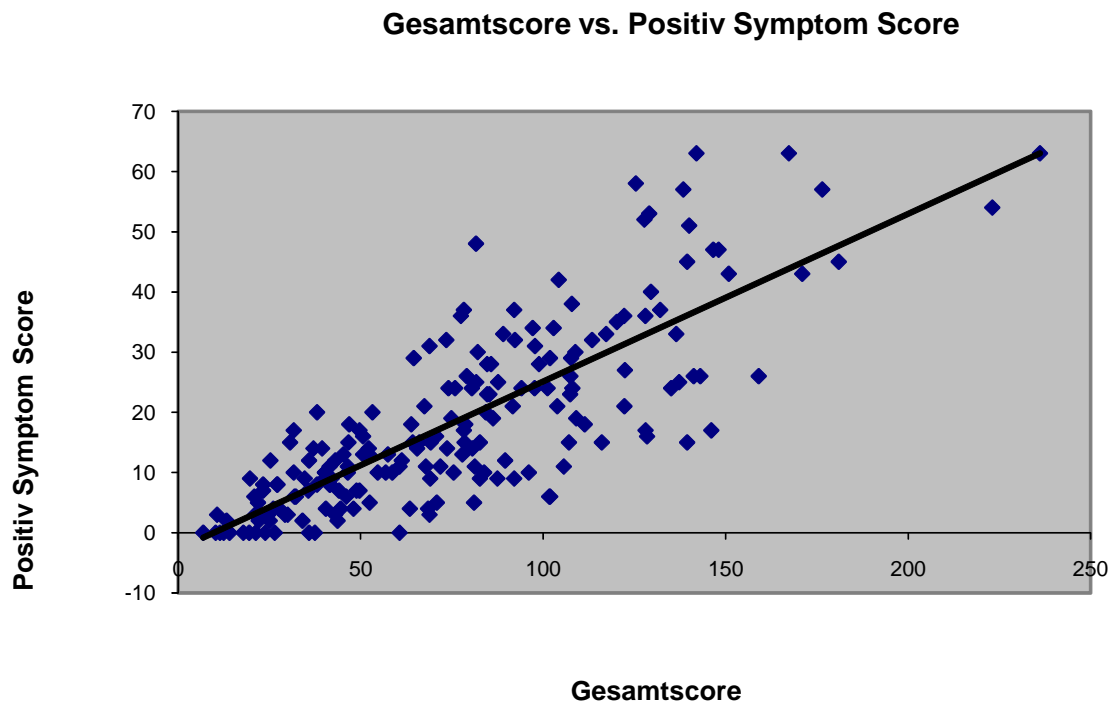
für die autonomen Defizite ist die Korrelation mit einem Koeffizienten von 0,4958 eher mäßig.



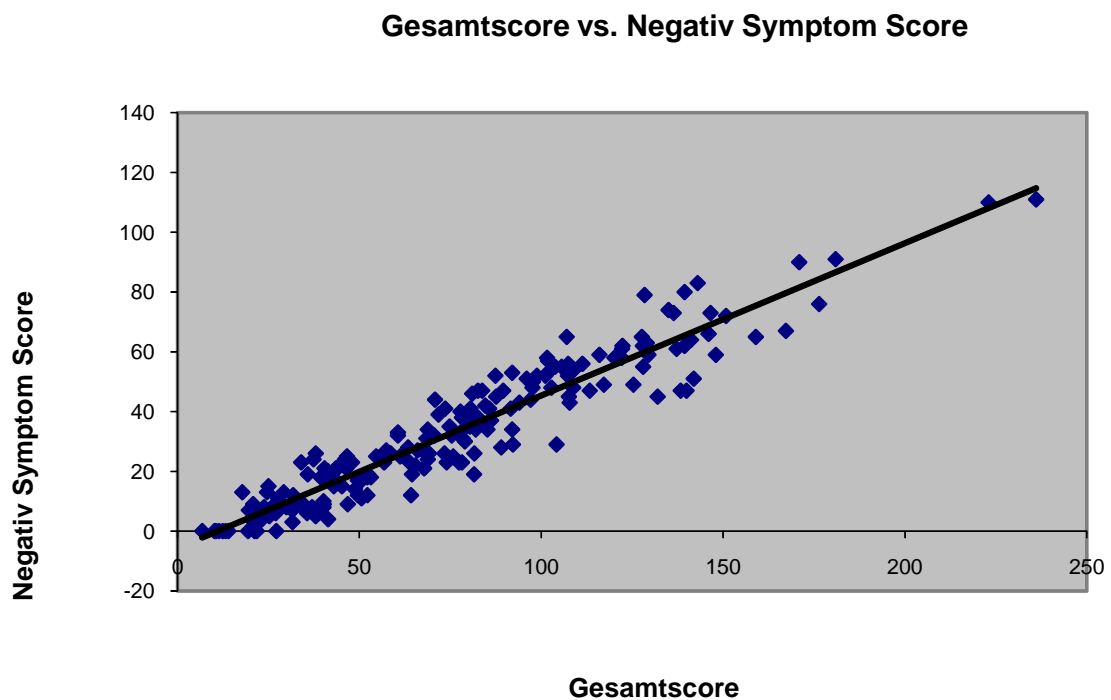
Um zu prüfen, inwieweit der NSS-Teilscore der positiven Symptome mit dem der negativen Symptome korreliert, wurden auch diese geprüft. Und zwar jeweils gegen den Gesamtscore, als auch gegeneinander. Dabei zeigte sich in der Prüfung gegeneinander eine auf den ersten Blick erstaunlich schlechte Korrelation mit einem Koeffizienten von 0,4181



Bei der Prüfung des Positiv Symptom Scores gegen den Gesamtscore ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,6509



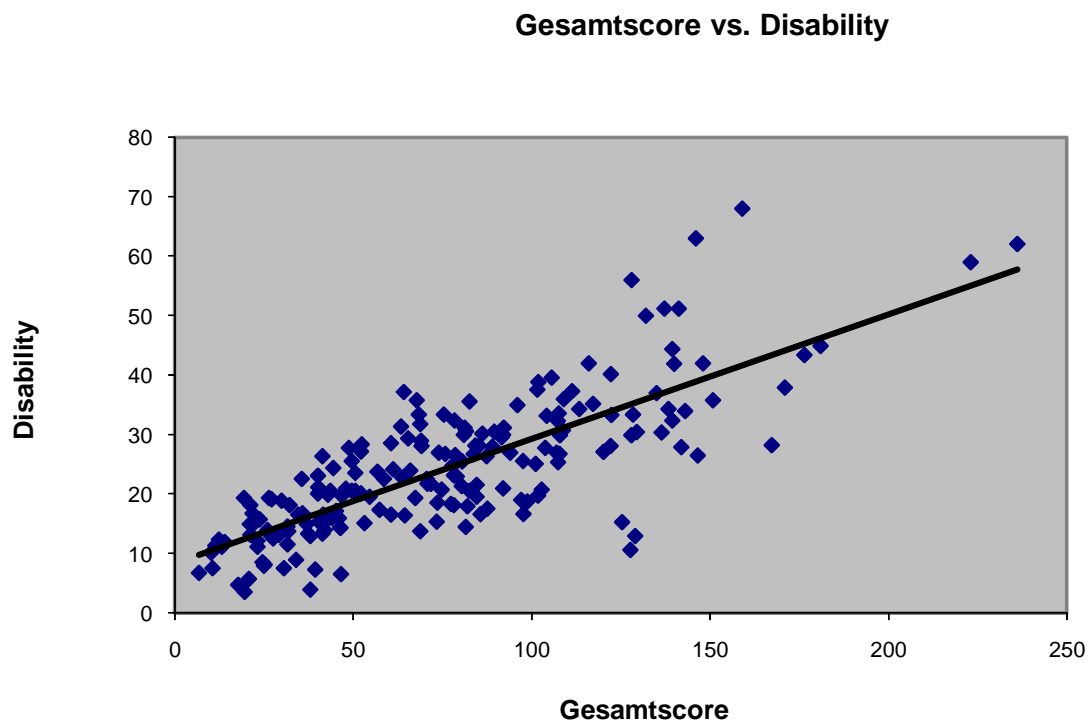
Der Negativ Symptom Score geprüft gegen den Gesamtscore ergibt wiederum einen sehr hohen Korrelationskoeffizienten von 0,9063



### 3.2.1.2. Disabilityscore

Nach den Prüfungen der Anamnesescores wurden nunmehr die klinischen Scores geprüft.

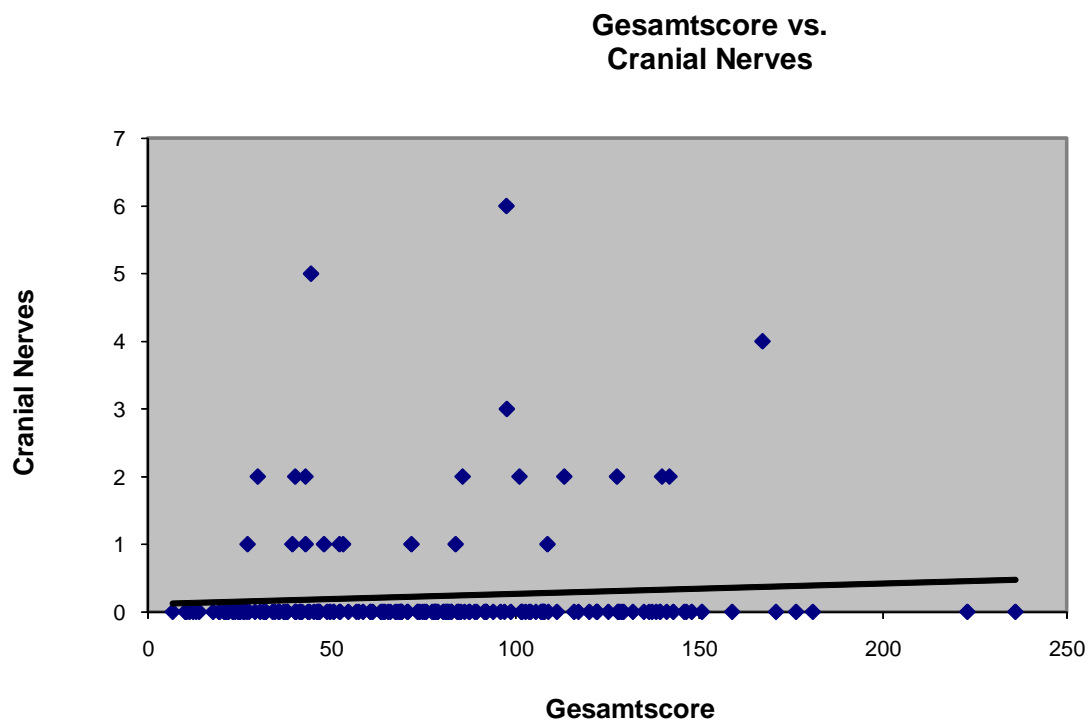
Der Disabilityscore bietet gemessen am Gesamtscore einen Korrelationskoeffizienten von 0,619 und damit eine recht gute Korrelation.



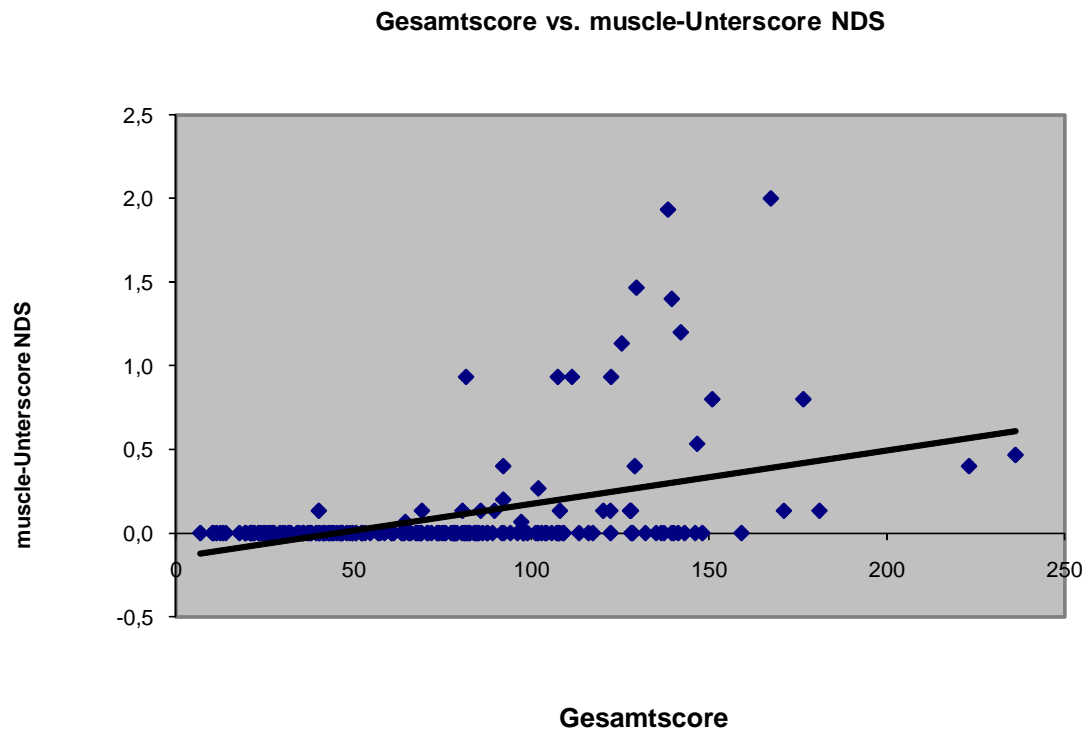


Zu prüfen waren nun die Einzelbestandteile des Disabilityscores.

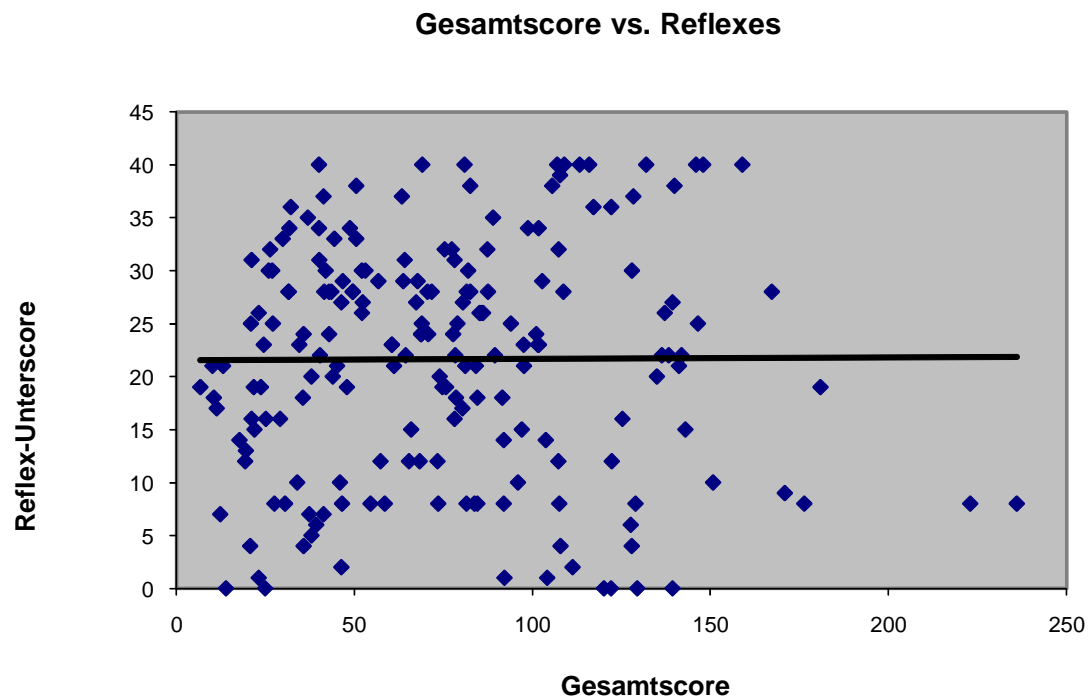
Zunächst wurde der Hirnnerven-Score gegen den Gesamtscore geprüft. Hier zeigt sich bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,0068 praktisch keinerlei Übereinstimmung. Ursächlich dafür ist die hohe Zahl von Nullwerten im Hirnnerven-Score.



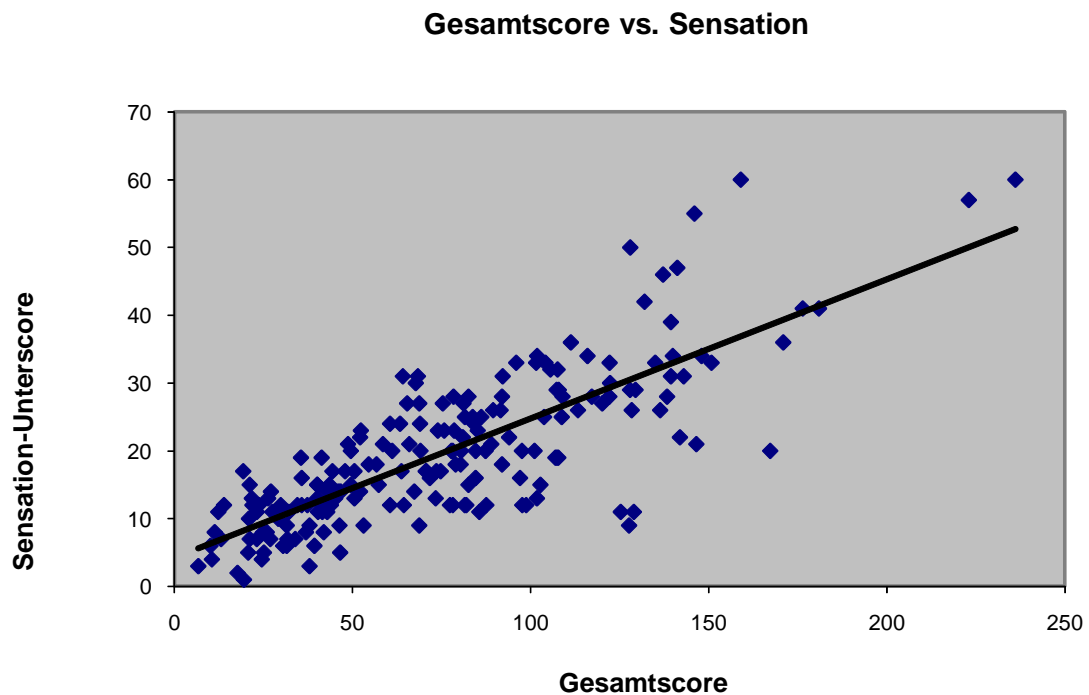
Der Unterscore der Muskelkraft im Disabilityscore geprüft am Gesamtscore zeigt ebenfalls keine sehr gute Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,1909. Auch hier liegt die Ursache in einer hohen Zahl von Nullwerten.



Der Reflex-Unterscore des Disabilityscores wurde ebenfalls am Gesamtscore gemessen. Dabei besteht keine Korrelation, der Korrelationskoeffizient ist Null.

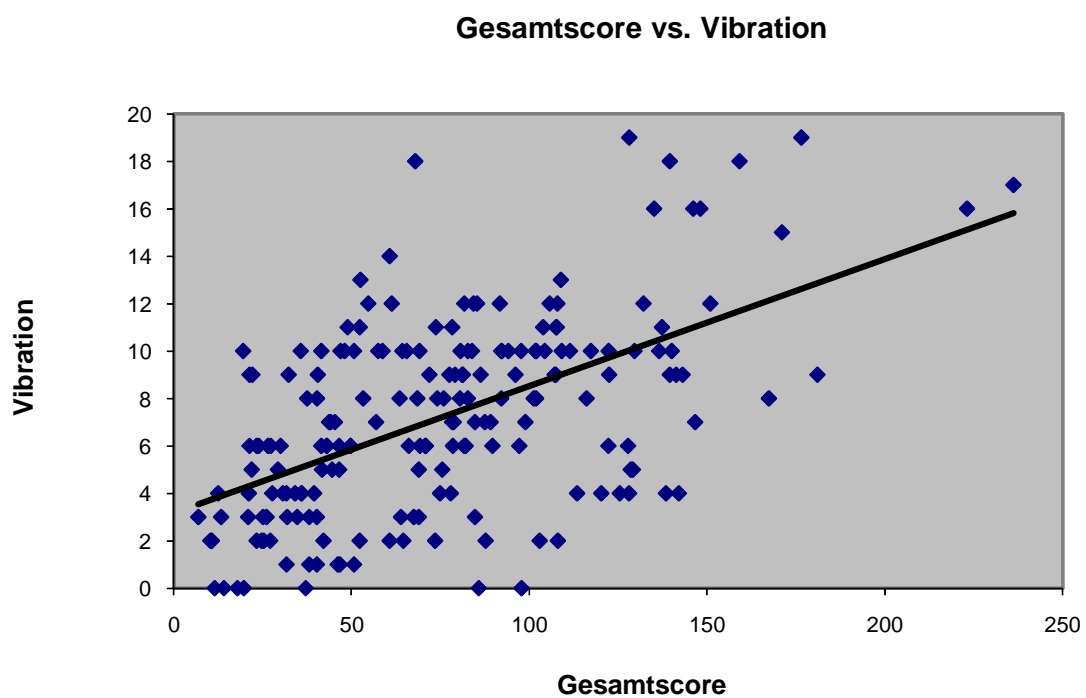


Der Sensation-Unterscore des NDS hingegen bietet eine gute Korrelation zum Gesamtscore, der Korrelationskoeffizient beträgt 0,6369.

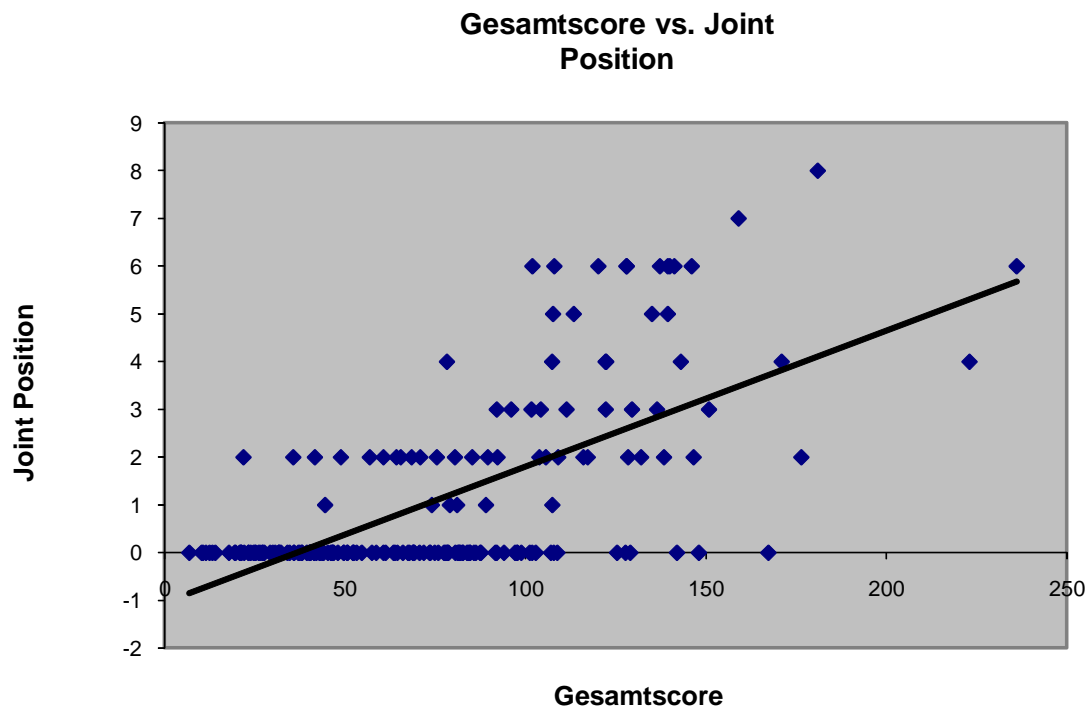


Hier interessiert jetzt die Stabilität der einzelnen Bestandteile des Sensation-Unterscores des NDS.

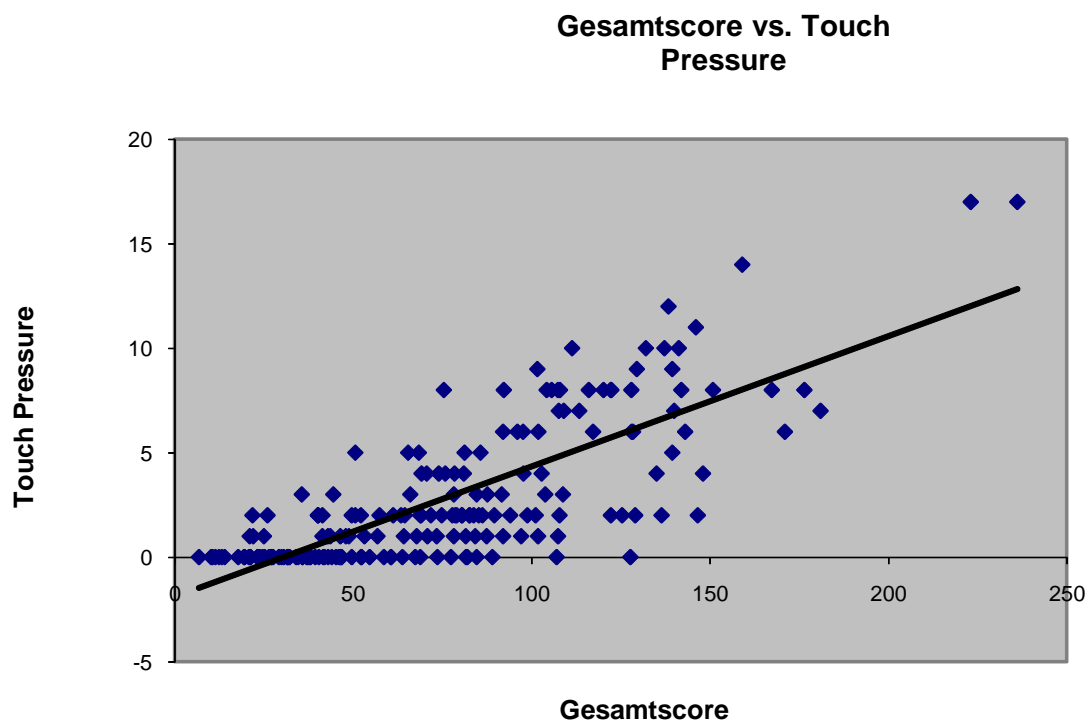
Zunächst erfolgte die Prüfung des Vibrationsempfindlichkeitsunterscores gegen den Gesamtscore. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,3076 und ist damit eher mäßig hoch.



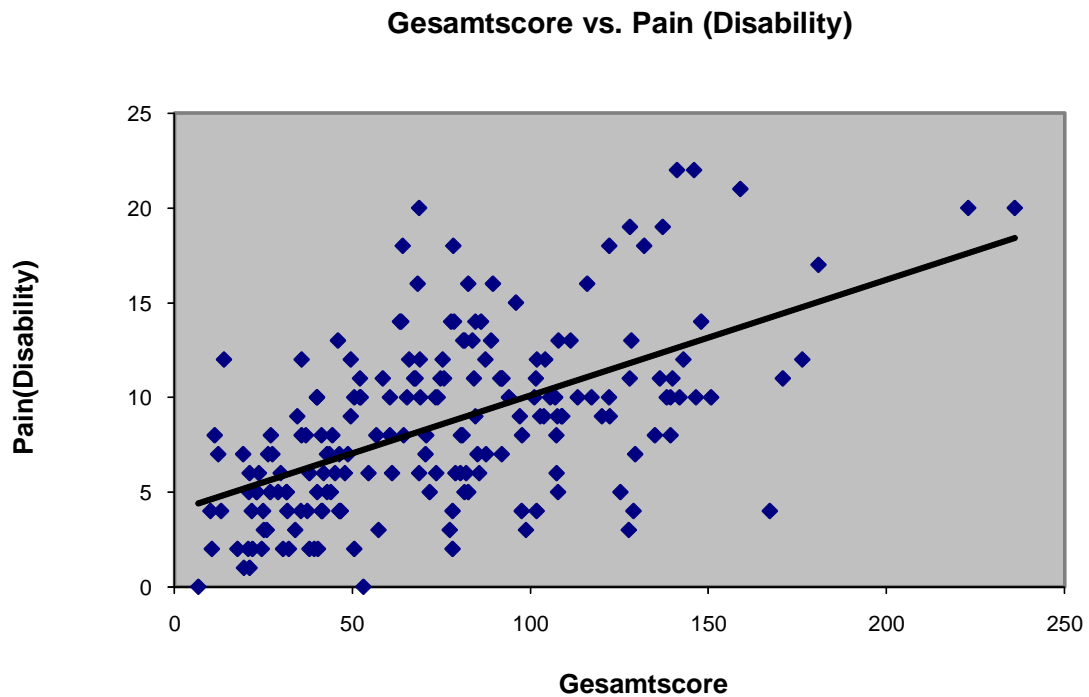
Der Unterscore des Lagesinns geprüft am Gesamtscore zeigt einen Korrelationskoeffizienten von 0,4267.



Auch der Unterscore des NDS zur Berührungsempfindlichkeit wurde gegen den Gesamtscore geprüft. Der Korrelationskoeffizient hierbei beträgt 0,6131.

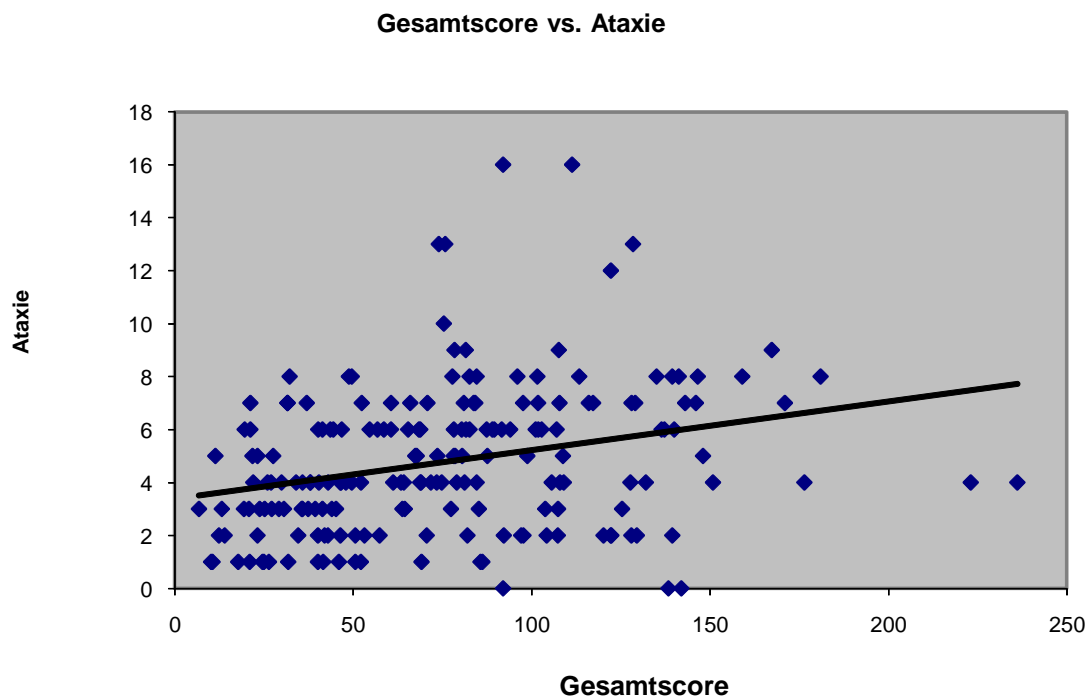


Der Unterscore zur Schmerzempfindlichkeit im Disabilityscore zeigt gemessen am Gesamtscore eine mäßig gute Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,3211.



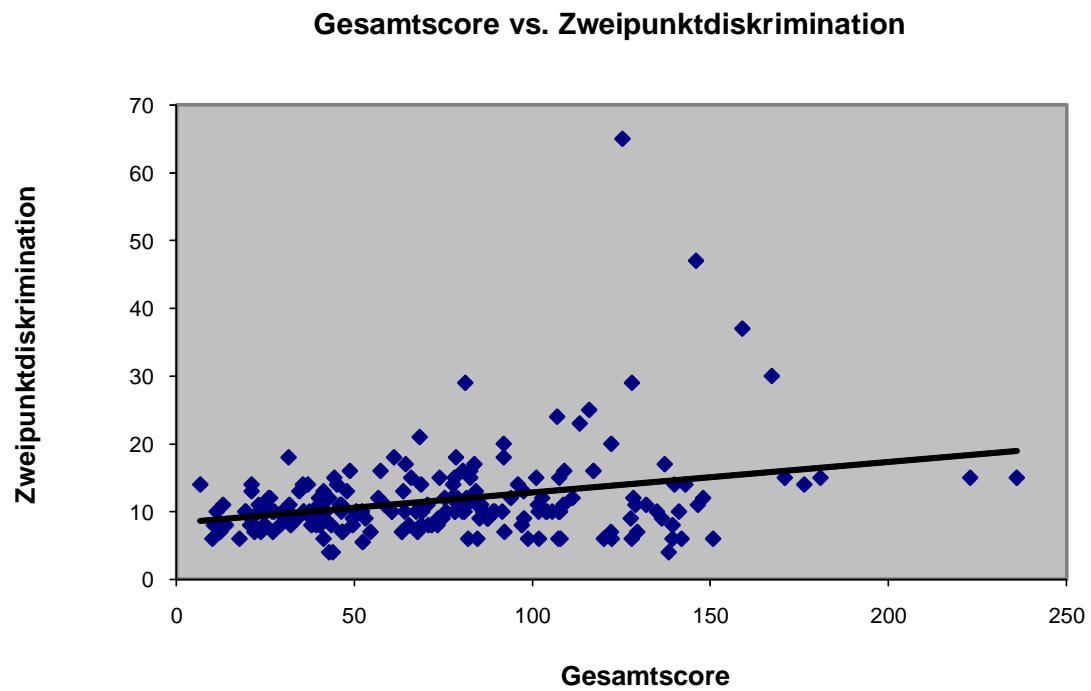
### 3.2.1.3. Ataxiescore

Auch der Ataxiescore als klinischer Score wurde gegen den Gesamtscore geprüft. Hierbei zeigt sich mit einem Koeffizienten von 0,0803 eine schlechte Korrelation.



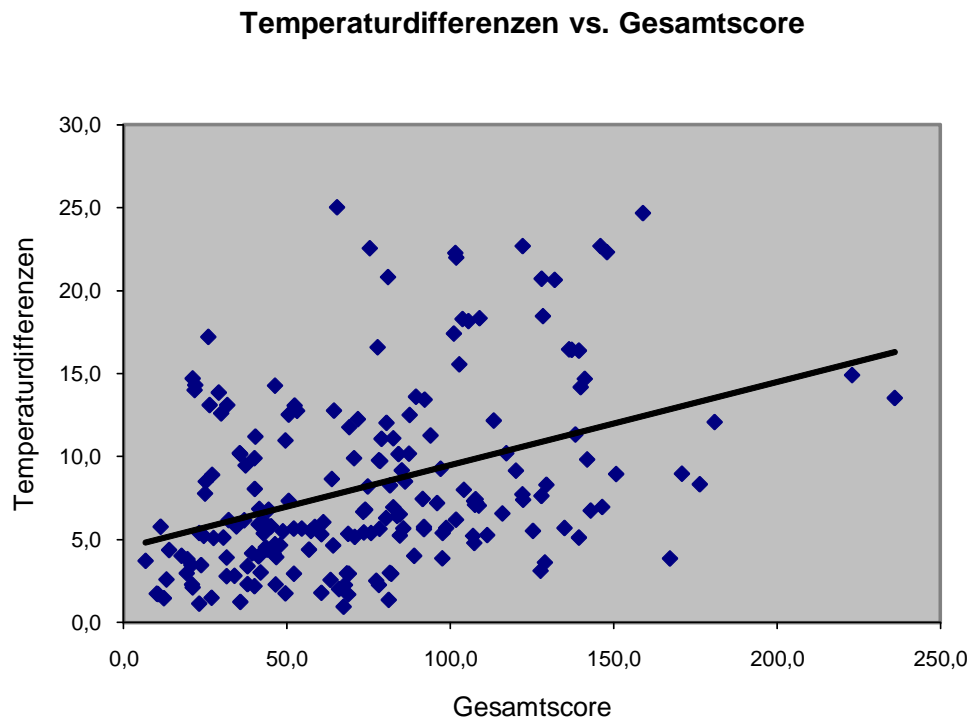
#### 3.2.1.4. Zweipunktdiskrimination

Nicht in den Gesamtscore aufgenommen aber natürlich dennoch gegen diesen geprüft wurde der Score zur Fähigkeit zur Zweipunktdiskrimination. Auch hier ist die Korrelation bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,0855 sehr schlecht.

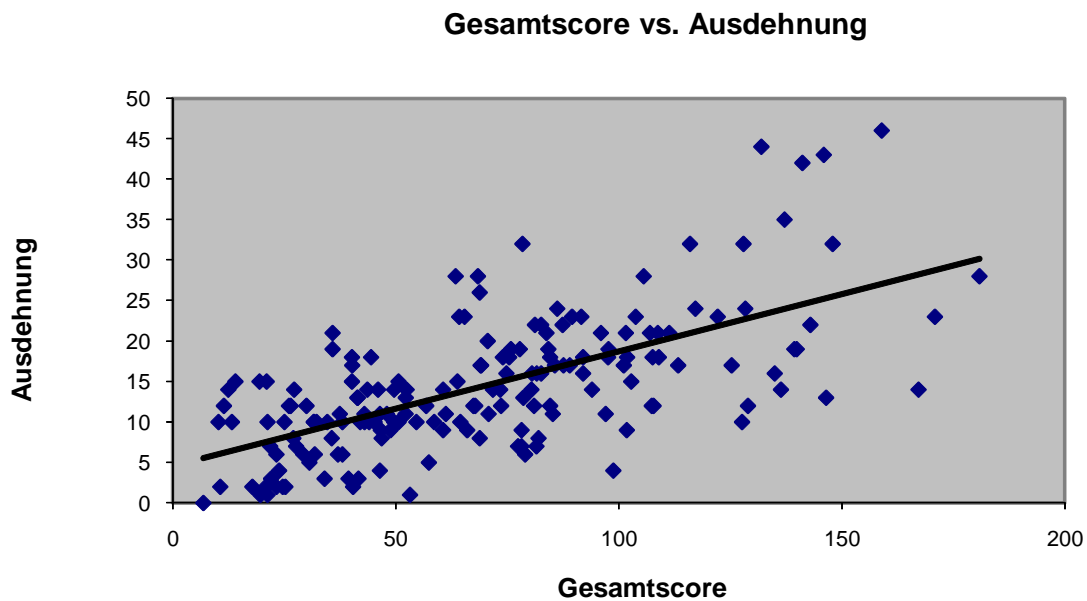


### 3.2.1.5. Temperaturscore

Auch der klinische Score zur Temperaturempfindlichkeit musste gegen den Gesamtscore geprüft werden. Wie schon bei den Prüfungen zur Reliabilität wurden die Ausschlußkriterien zur Temperaturempfindlichkeitsmessung zur Anwendung gebracht und nur die verbleibenden Wertpaare verglichen. Die Korrelation ist mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,1561 niedrig.



Ebenfalls nicht in den Gesamtscore aufgenommen ist der Score zur Ausdehnung der Sensibilitätsstörungen. Dieser wurde auf seine Korrelation mit dem Gesamtscore geprüft. Da er nur für 88 Patienten erhoben wurde, ist die Gesamtwertpaaranzahl mit 176 etwas niedriger. Der Korrelationskoeffizient ist mit 0,4222 mäßig hoch.

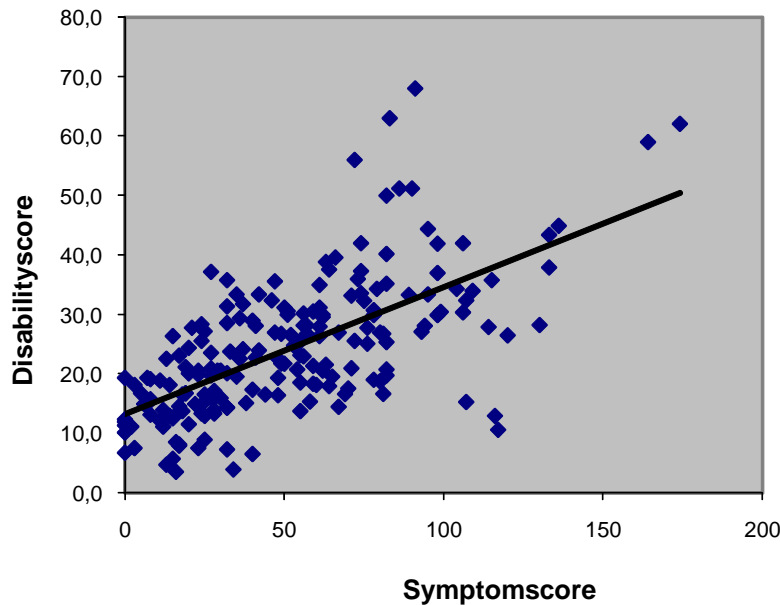


### 3.2.2. Einzelcores untereinander validiert

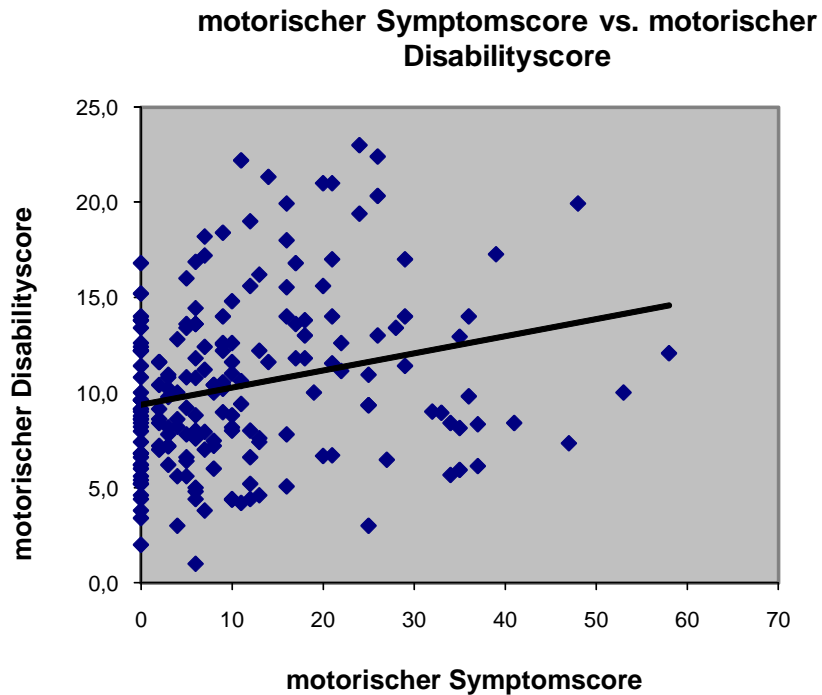
Um die Qualität des Scores beurteilen zu können, war es nunmehr notwendig, einen Teil seiner Einzelbestandteile miteinander zu vergleichen, um ihre Stichhaltigkeit beurteilen zu können. Dazu erfolgte die Auswahl unterteilt nach den klinischen Gesichtspunkten, welche in den Unterscores abgebildet werden. So wurden zunächst die anamnestischen und klinischen Befunde verglichen, indem die Scorewerte des Symptom und des Disabilityscores gegeneinander abgebildet wurden. Der sich dabei ergebende Korrelationskoeffizient ist mit 0,419 mäßig hoch. Beim Originalscore beträgt der Korrelationskoeffizient jedoch nur 0,257 und ist damit noch einmal deutlich schlechter.



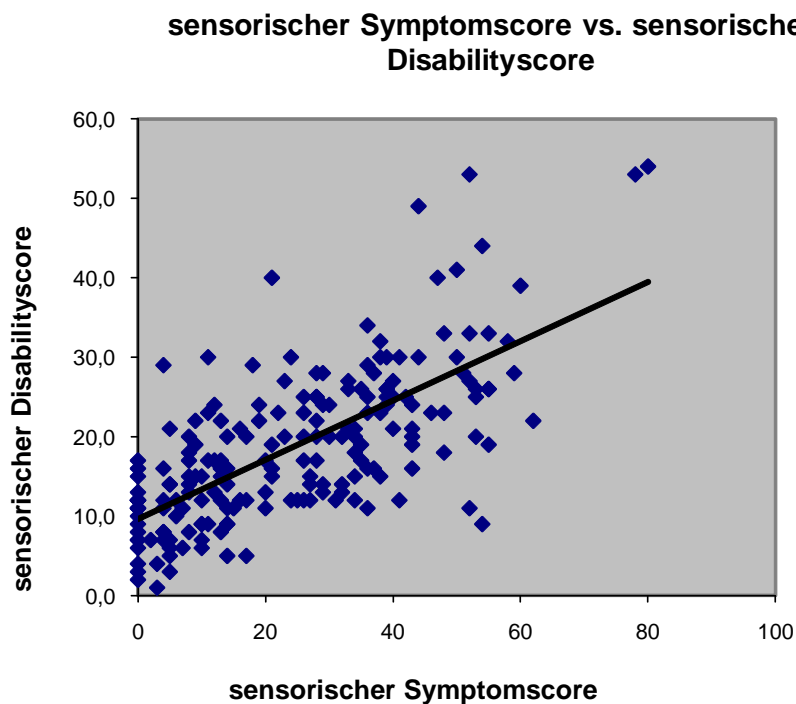
### Symptomscore vs. Disabilityscore



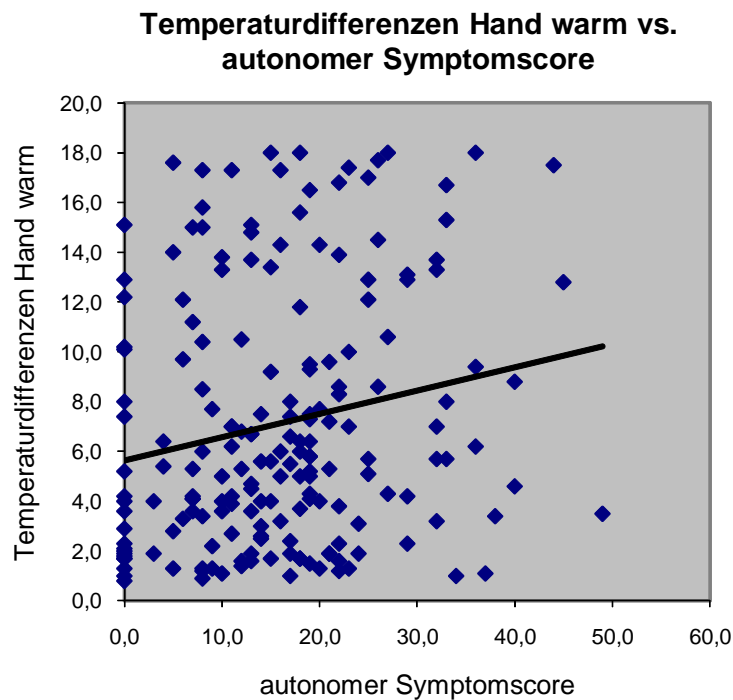
Als Nächstes erfolgte die Prüfung des Anamnesescores, also des Symptomscores gegen die nervenfaserentsprechenden Scorebestandteile des Disabilityscores beziehungsweise des Temperaturscores. Dazu wurden als erstes die durch large fibres vermittelte Symptome des Symptomscores, nämlich die positiven und negativen Symptome des Symptom-Unterscores der motorischen Symptome (kurz: motorischer Symptomunterscore) gegen die entsprechenden des Disabilityscores geprüft, welche da sind die Scorewerte für Hirnnerven, Muskelkraft, Reflexe, Lagesinn und Ataxie (kurz: motorischer Disabilityscore). Dabei besteht überraschender Weise mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,0593 praktisch keine Korrelation der geklagten Symptome mit dem klinisch erfassten Defizit.

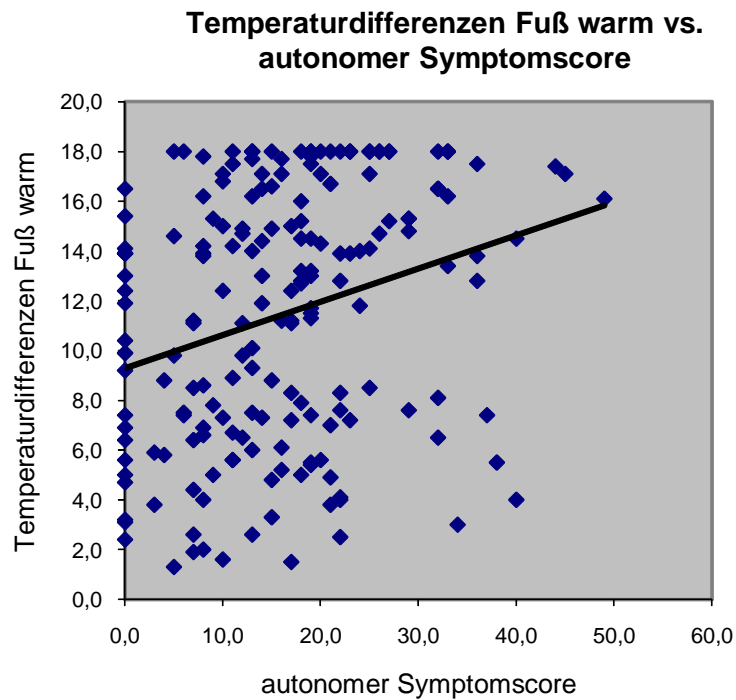


Die large fibre vermittelten positiven und negativen Symptome, welche im Symptomscore für das sensorische System erfasst werden (kurz: sensorischer Symptomsscore) wurden gegen die entsprechenden Symptomscorerteile des Disabilityscores geprüft, nämlich Vibration, Berührungsempfindlichkeit und Schmerzempfinden (kurz: sensorischer Disabilityscore). Hier besteht mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,4865 bereits eine deutlich bessere Korrelation.



Zuletzt wurde der Anteil des Symptomscores, in welchem die Funktion der small fibres mit Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems erfasst werden (kurz: autonomer Symptomscore), gegen den entsprechenden des Temperaturempfindlichkeitsscores, nämlich die Temperaturdifferenz für das Wärmeempfinden an Hand und Fuß, geprüft. Betrachtet wurden auch hier wieder nur Wertepaare, welche die Einschlusskriterien für das Temperaturmessverfahren erfüllen. Dies traf auf 165 zu. Sowohl für die Temperaturempfindlichkeit an der Hand mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,0377 als auch am Fuß mit 0,0763 lässt sich jedoch kein Zusammenhang zwischen anamnestischen Defiziten des autonomen Nervensystems und einem Nachlassen der Nervenfunktion der small fibres nachweisen.

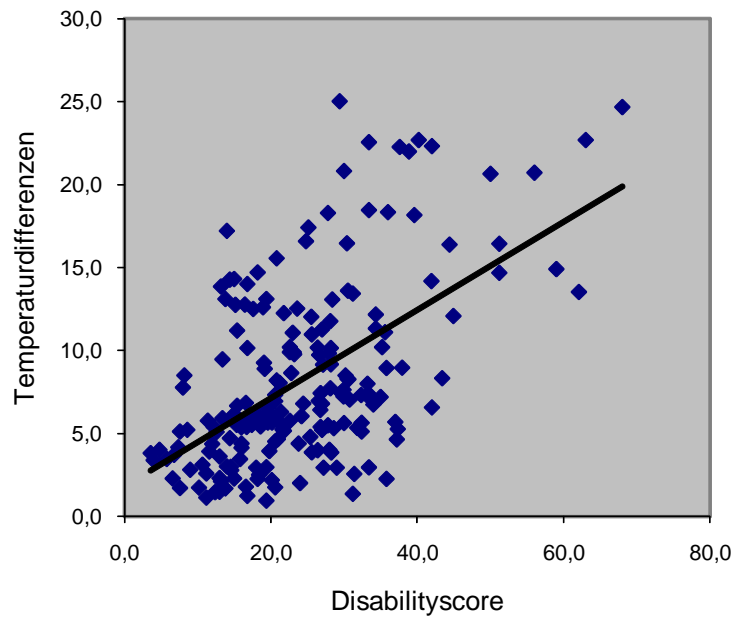




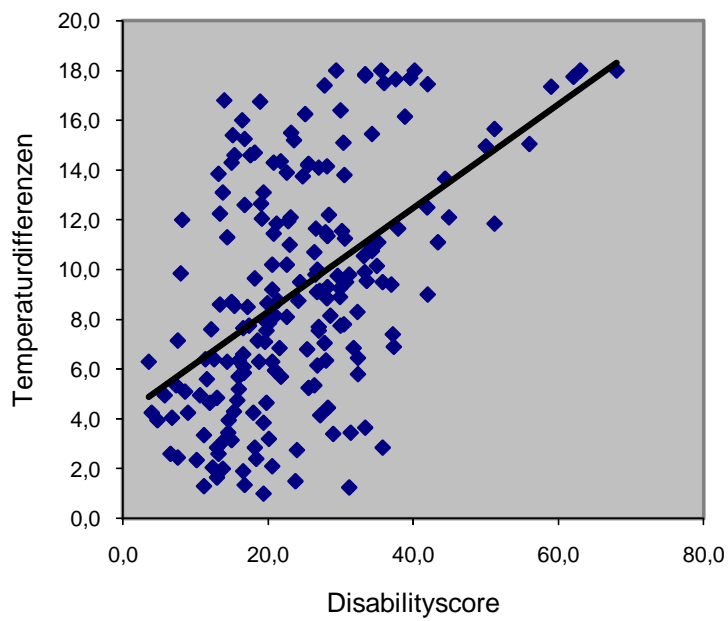
### 3.2.3. Einzelcores gegen Temperaturscore

Als technisch am besten objektivierbares Verum stand uns die Messung der Temperaturempfindlichkeit zur Verfügung. Es war deshalb naheliegend, die Scorebestandteile auch gegen den Temperaturscore zu testen, um ihre Validität zu prüfen. Auch diesmal erfolgte die Auswahl nach Funktionalität der Nervenfasern. Außerdem wurden nur Wertpaare verglichen, welche die o.g. Einschlußkriterien für die Temperaturdifferenzempfindlichkeitsmessung erfüllen. Zunächst wurde der Disabilityscore gegen den Temperaturempfindlichkeitsscore geprüft. Es konnten 192 Wertpaare einbezogen werden. Der Korrelationskoeffizient ist mit 0,3114 jedoch nicht allzu hoch. Eine Unterteilung in Wärmeempfindlichkeit, hier ebenfalls 192 Wertpaare mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,2601 und Kälteempfindlichkeit mit 185 Wertpaaren, Korrelationskoeffizient 0,3055, zeigt keinen wesentlichen Unterschied.

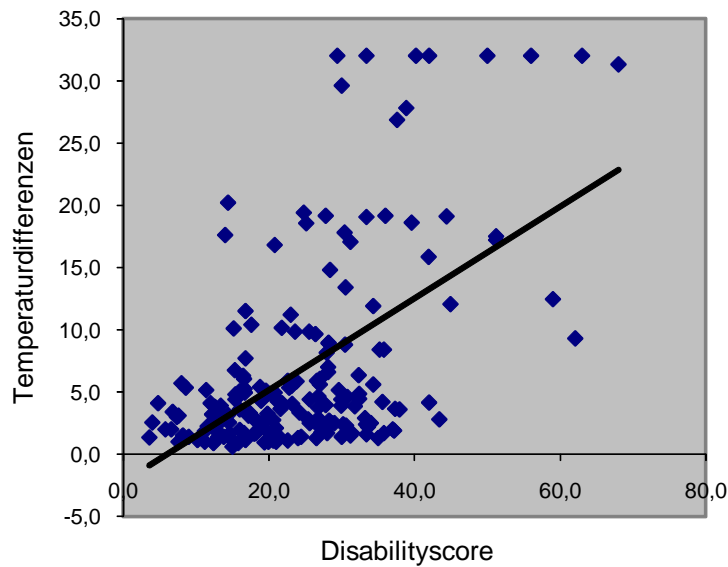
**Temperaturdifferenzen vs. Disabilityscore**



**Temperaturdifferenzen warm vs.  
Disabilityscore**

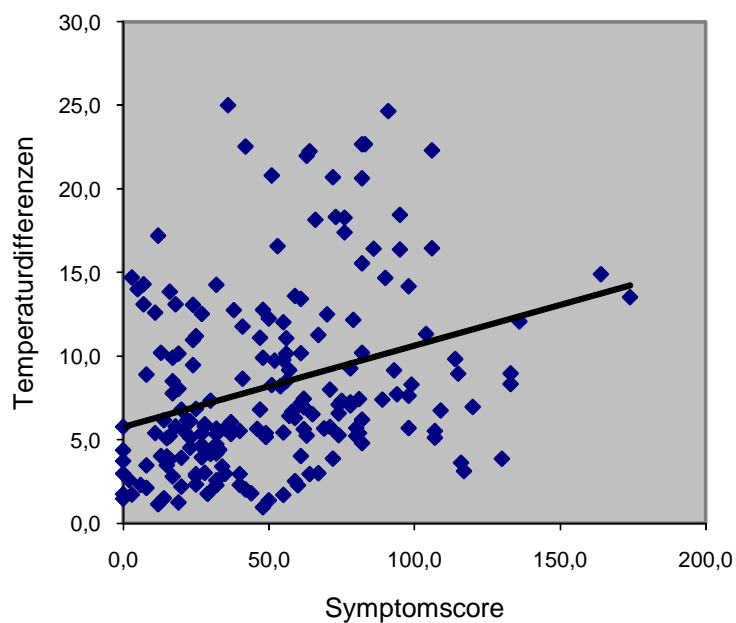


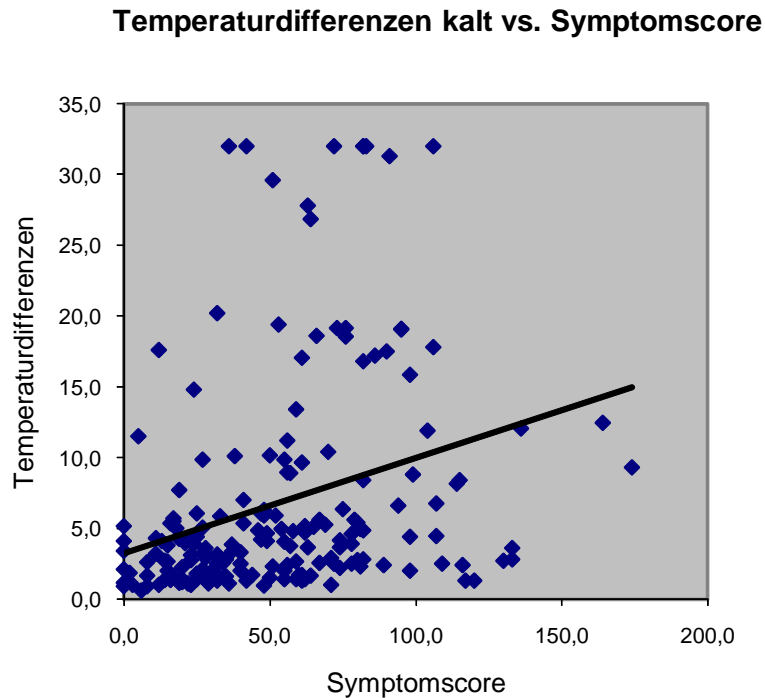
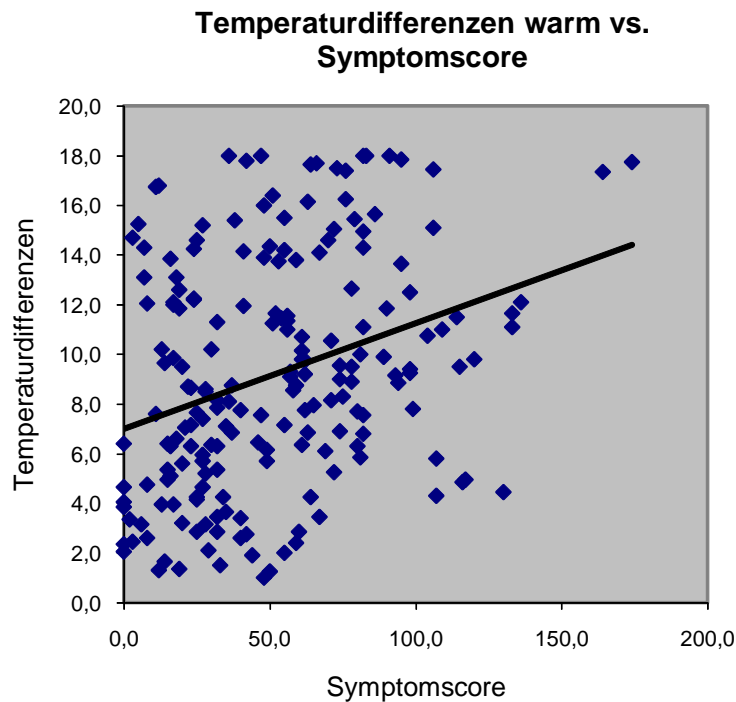
### Temperaturdifferenzen kalt vs. Disabilityscore



Noch schlechter sind die Ergebnisse für die Prüfung des Symptomscores gegen den Temperatur-empfindlichkeitsscore. Bei 192 Wertpaaren ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,0949 und damit eine schlechte Korrelation. Auch hier erfolgte noch die Unterteilung in Wärme- und Kälteempfindlichkeit. Für die Wärmeempfindlichkeit ergab sich bei 192 Wertpaaren ein Korrelationskoeffizient von 0,0992, für die Kälteempfindlichkeit bei 185 Wertpaaren von 0,0903 und damit erneut kein wesentlicher Unterschied.

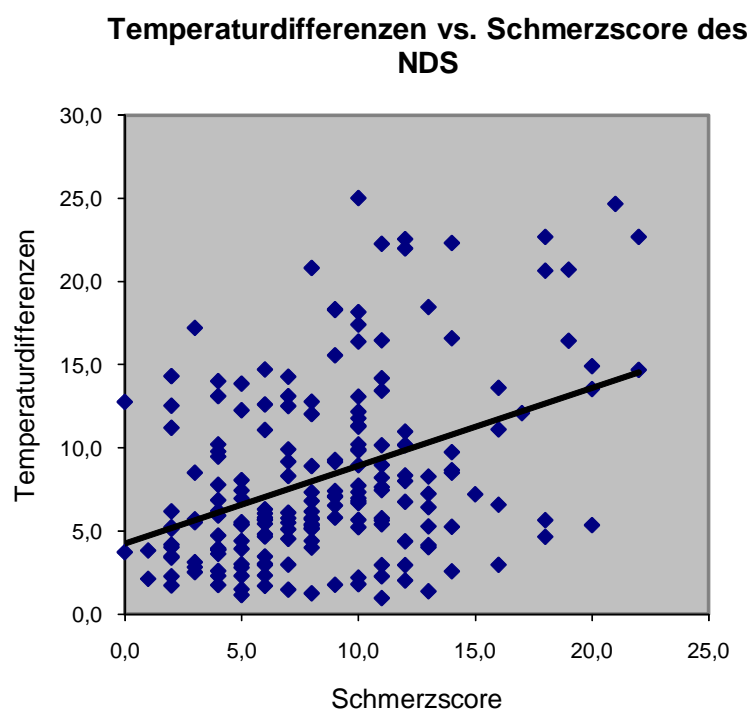
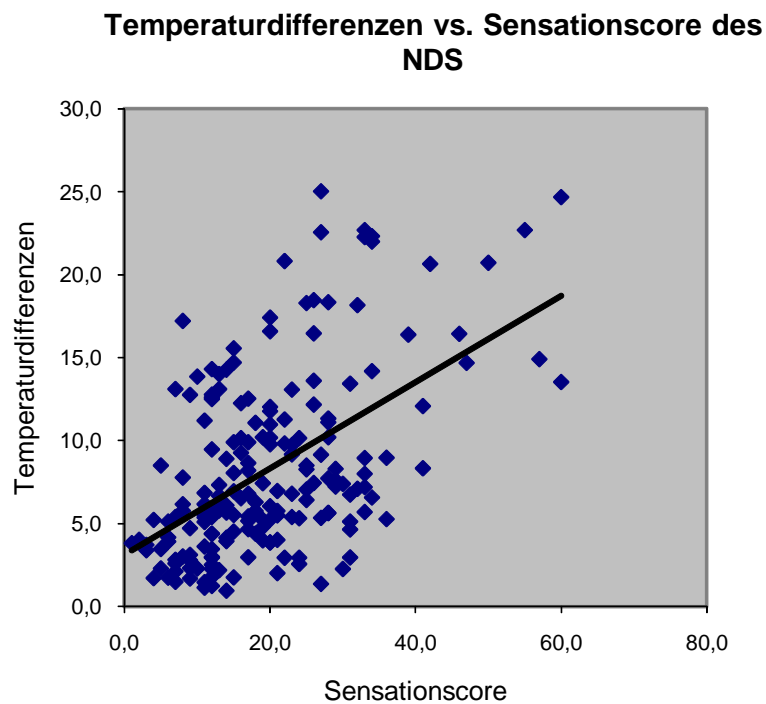
### Temperaturdifferenzen vs. Symptomscore





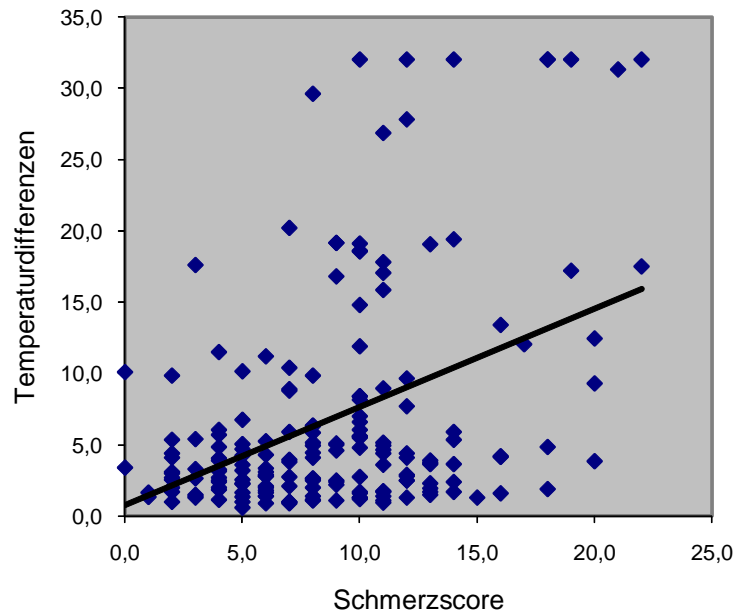
Interessant schien jetzt noch die Prüfung der Unterscores für die Nervenfaserqualitäten, welche auch in der Temperaturempfindlichkeitsmessung geprüft wurden. Untersucht wurde dazu zunächst der Sensation-Unterscore des Disabilityscores. Dabei ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,2789. Nur für den Score-Anteil der Schmerzempfindlichkeit

beträgt dieser 0,1585. Betrachtet man jetzt den Schmerz-Unterscore nur gegen den Score für die Kälteempfindlichkeit (jeweils A Delta-Nervenfasern), so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,1735 und damit auch keine bessere Korrelation.



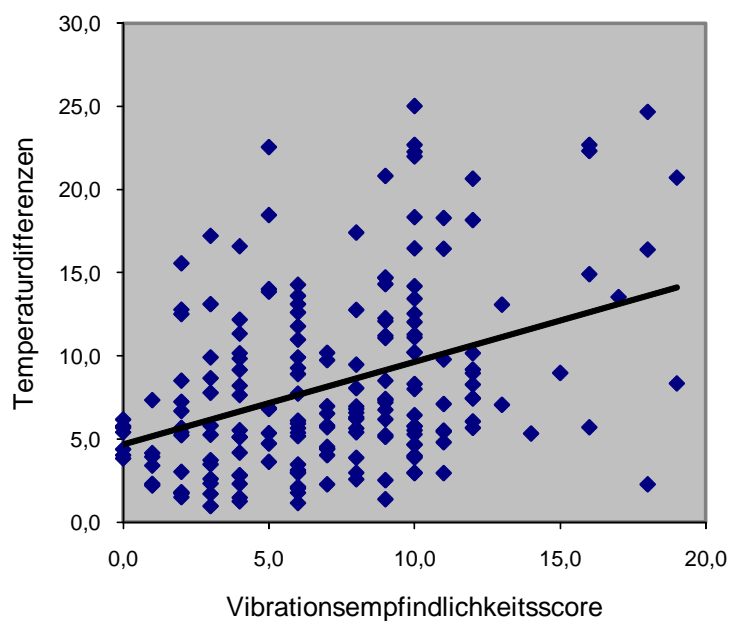


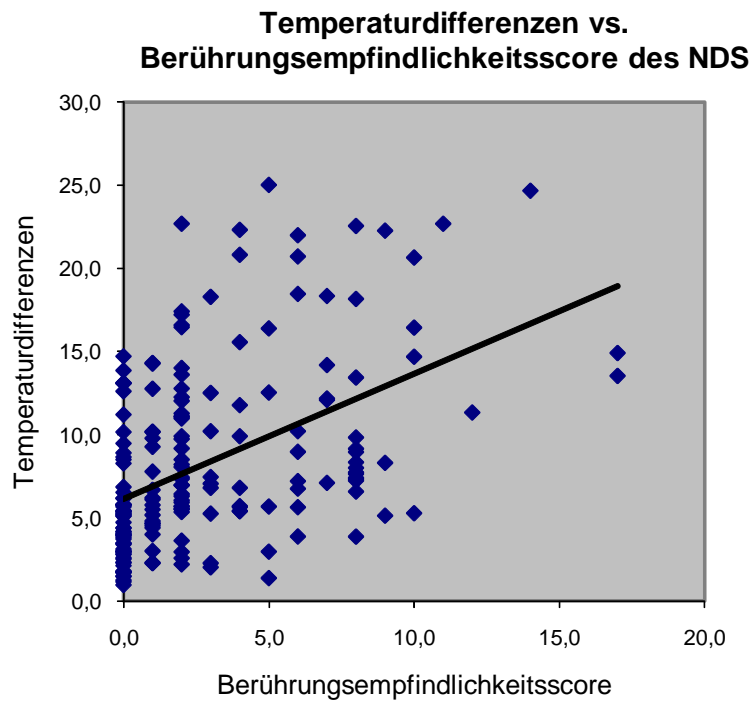
**Temperaturdifferenzen kalt vs. Schmerzscore des NDS**



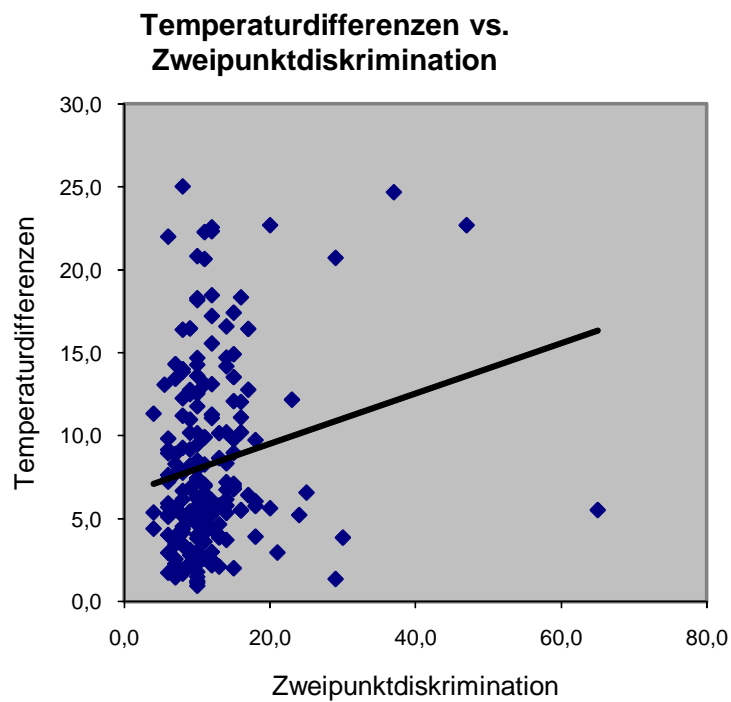
Die Prüfung gegen die Unterscores für die Vibrationsempfindlichkeit und die Berührungsempfindlichkeit des Disabilityscores ergeben Korrelationskoeffizienten von 0,1435 und 0,2235 und entsprechen damit den Dimensionen des Gesamtdisabilityscores.

**Temperaturdifferenzen vs. Vibrationsscore des NDS**

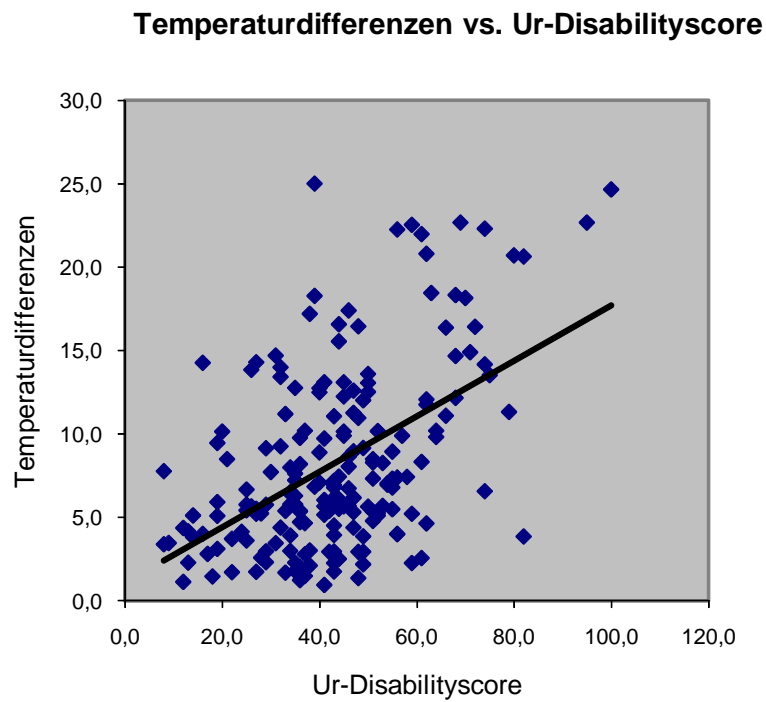




Zuletzt erfolgte noch die Prüfung des Temperaturempfindlichkeitsscores gegen den letztlich nicht im Score aufgenommenen Score der Zweipunktdiskrimination. Hier besteht mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,0338 praktisch keine Korrelation.



Zur Abgrenzung gegen den Ursprungsscore wurde der Disabilityscore des Originalscores gegen den Temperaturempfindlichkeitsscore geprüft. Die Korrelation ist mit einem Koeffizienten von 0,2562 etwas niedriger als beim modifizierten Score

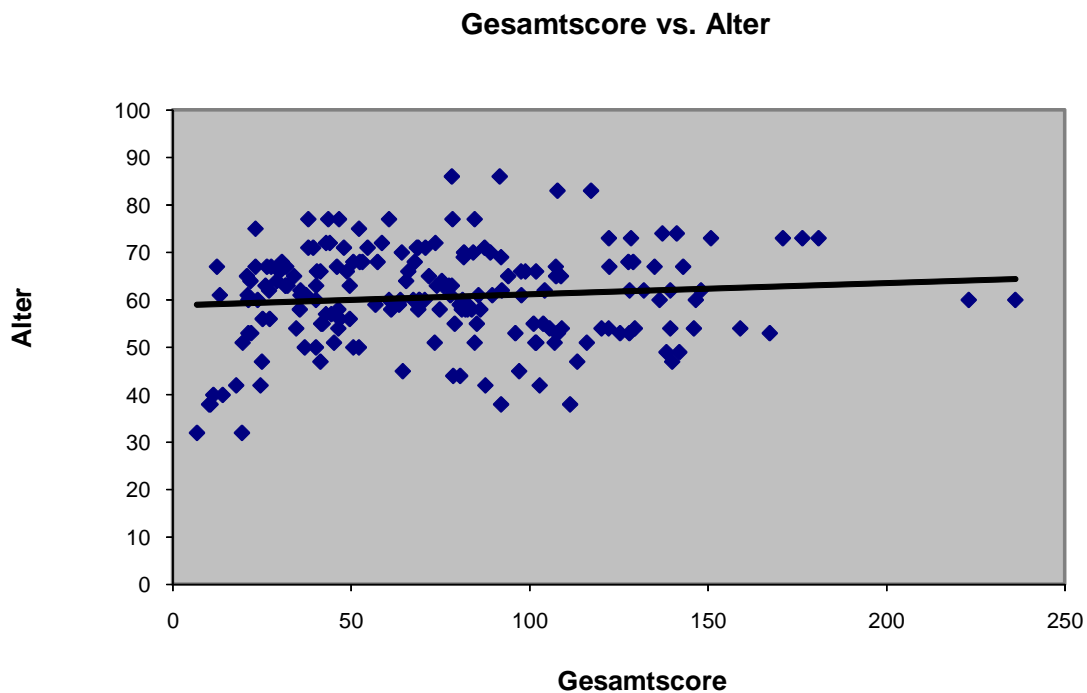


### 3.3. Korrelation von Untersuchungsergebnissen mit klinischen- und Diabetesparametern

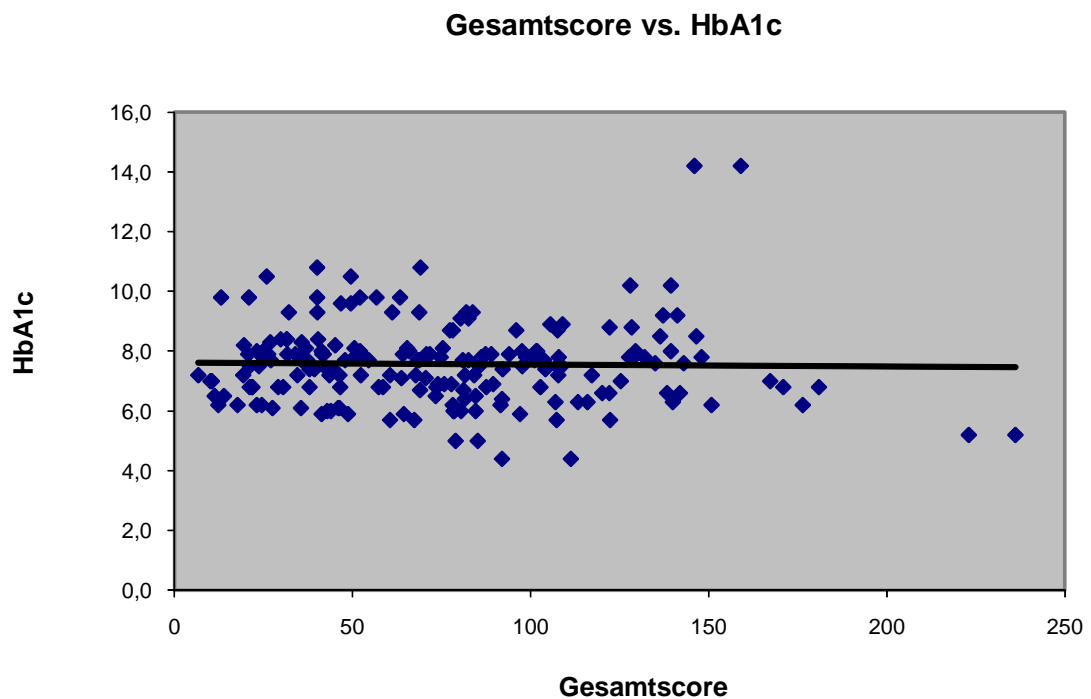
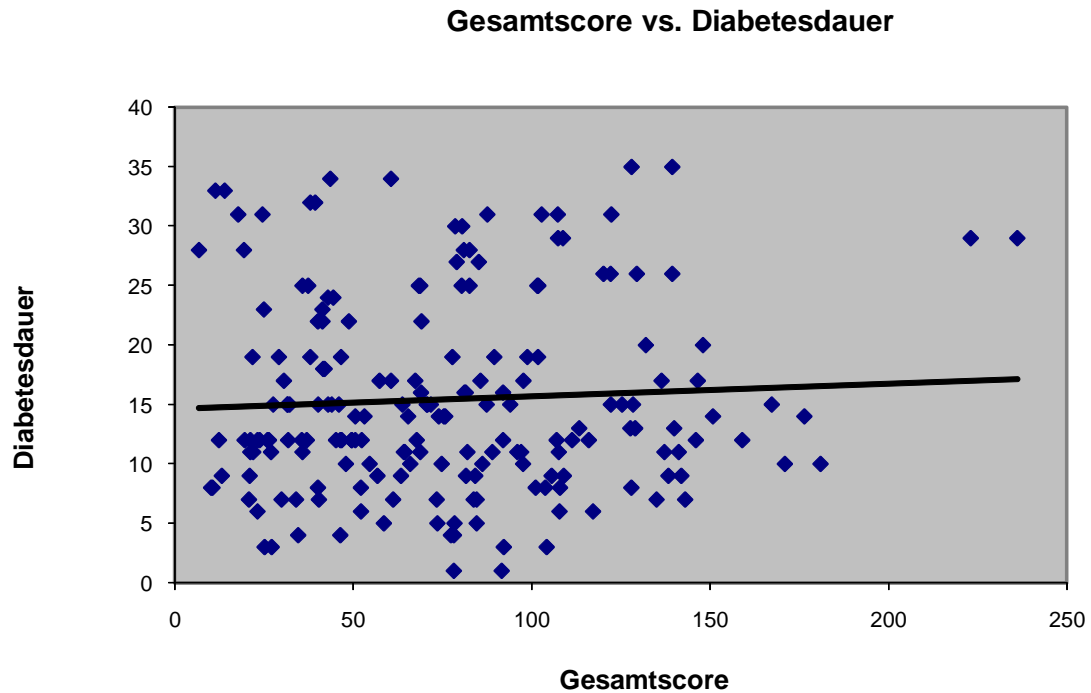
Hoch interessant erschien die Prüfung der Abhängigkeit der Testergebnisse von klinischen Parametern.

Diese Untersuchungen wurden jeweils für den Gesamtscore als auch für den Temperaturempfindlichkeitstest durchgeführt, bei letzterem unter Beachtung der Ausschlußkriterien.

Dabei wurde zunächst die Abhängigkeit der Scorewerte vom Alter untersucht. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und höheren Scorewerten, der Korrelationskoeffizient beträgt lediglich 0,0104.

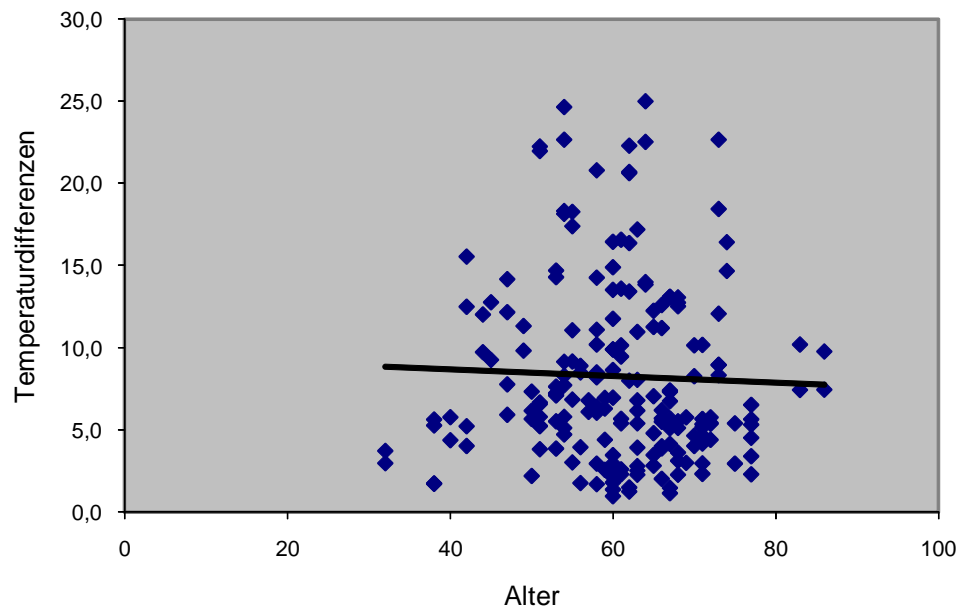


Interessanterweise fand sich auch kein Zusammenhang zwischen Gesamtscorewert und Diabetesdauer, der Korrelationskoeffizient beträgt 0,0032, sowie zwischen Scorewert und HbA1c-Wert, hier beträgt der Korrelationskoeffizient 0,0004.

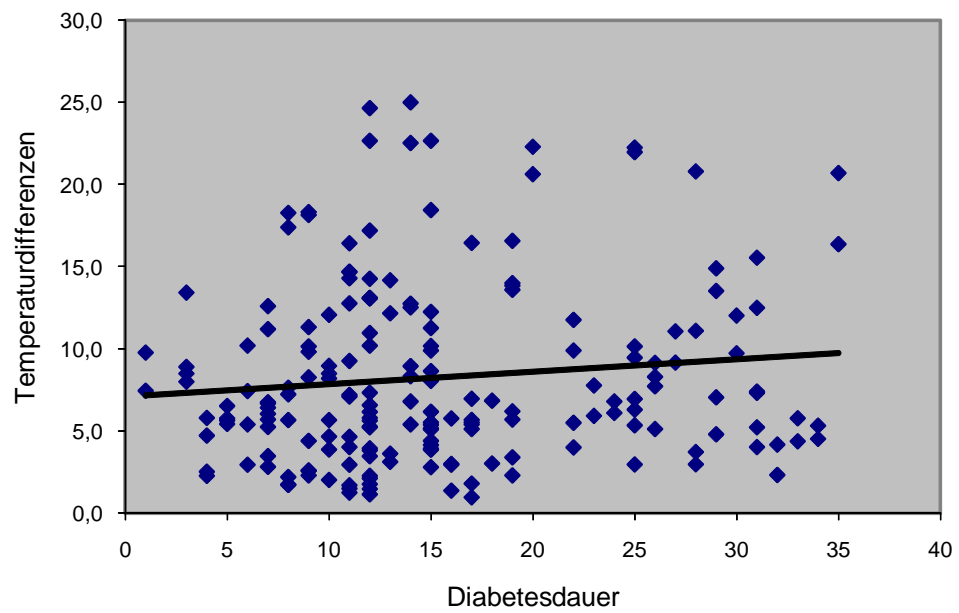


Das gleiche Bild zeigte sich bei der Prüfung von Alter, Diabetesdauer und HbA1c-Wert gegen den Temperaturempfindlichkeitstest unter Beachtung der Ausschlusskriterien. Die Korrelationskoeffizienten sind für die Temperaturdifferenzen geprüft gegen das Alter 0,1561, gegen die Diabetesdauer 0,0125 und gegen das HbA1c 0,051 und damit sehr schlecht. Damit erübrigt sich auch die Prüfung auf eine mögliche Proportionalität.

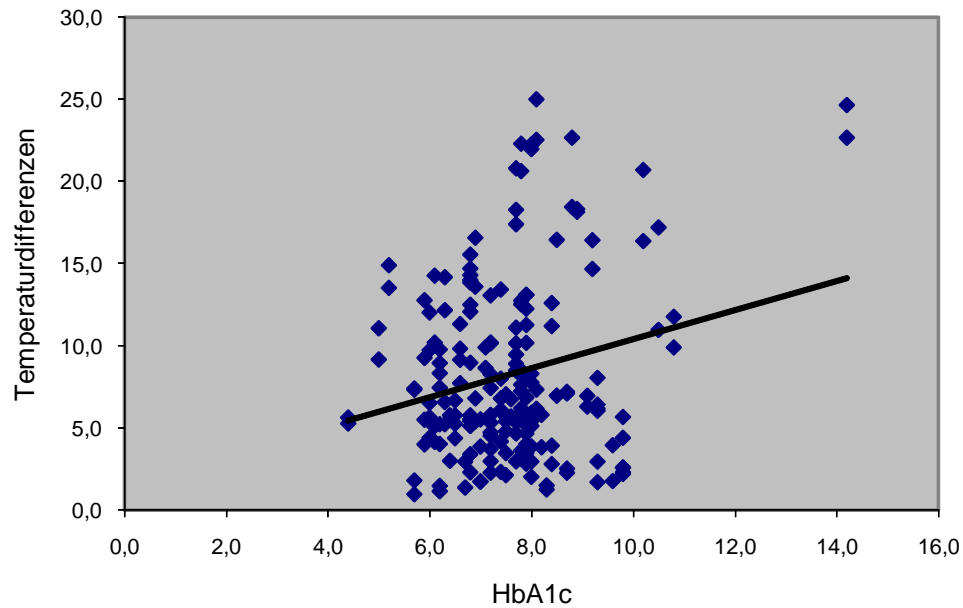
Temperaturdifferenzen vs. Alter



Temperaturdifferenzen vs. Diabetesdauer



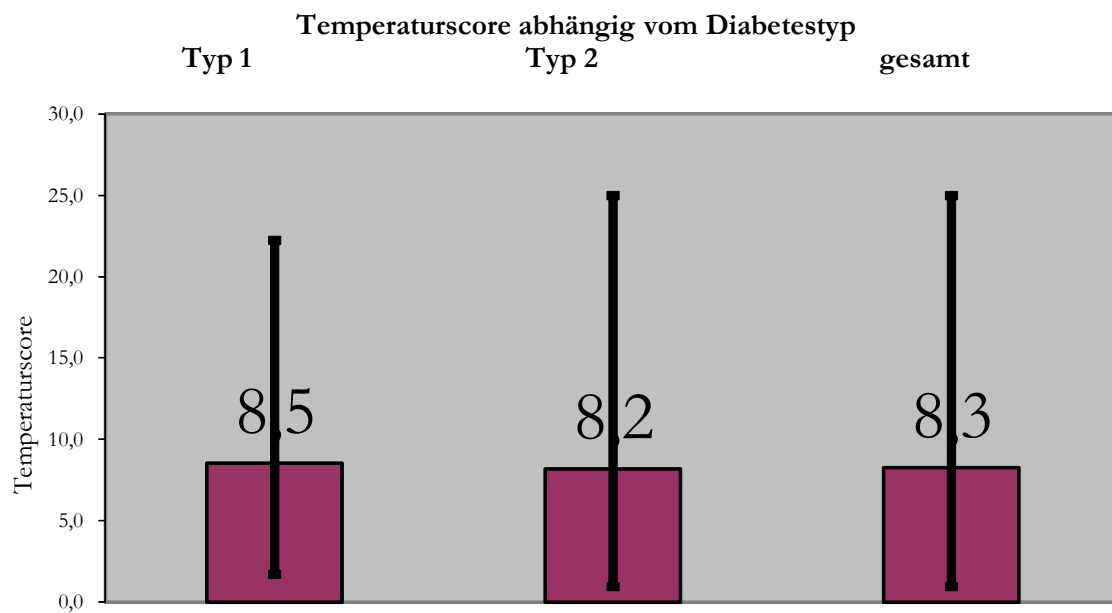
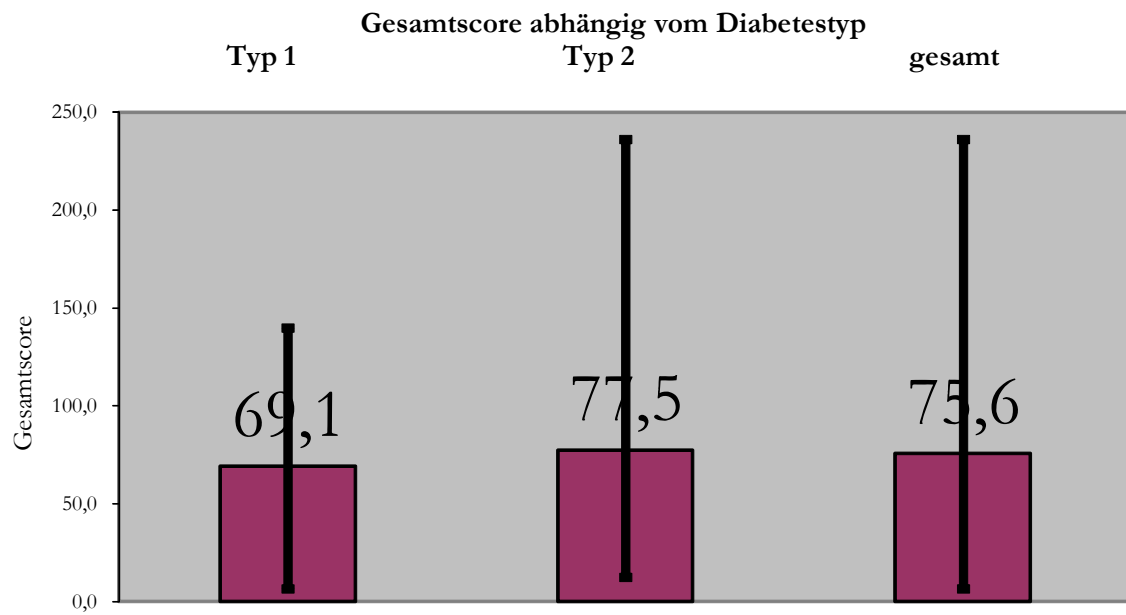
### Temperaturdifferenzen vs. HbA1c



Untersucht wurde außerdem die mögliche Abhängigkeit der Testwerte im Gesamtscore und im Temperaturscore vom Vorliegen eines Typ 1- oder Typ 2- Diabetes, einer Insulintherapie oder einer Nephro- bzw. Retinopathie. Dazu wurden die jeweiligen Patientenkollektive einem t-Test unterzogen.

Dabei fiel auf, dass der durchschnittliche Gesamtscorewert bei Diabetikern vom Typ 2 etwas höher ausfällt (77,5 vs. 69,1), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant,  $p=0,25$ .

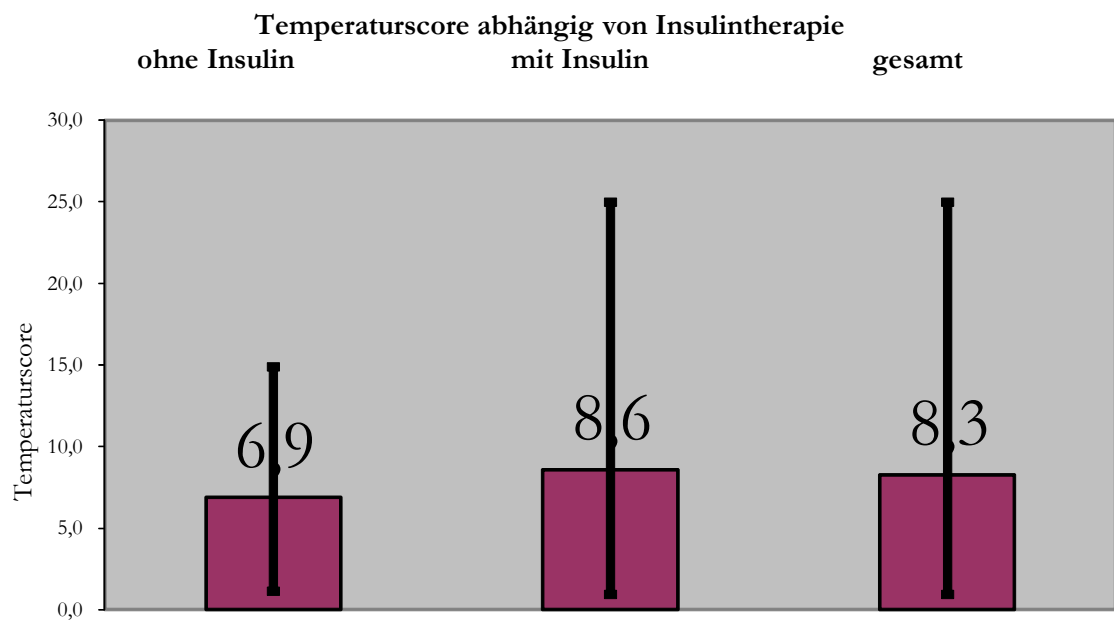
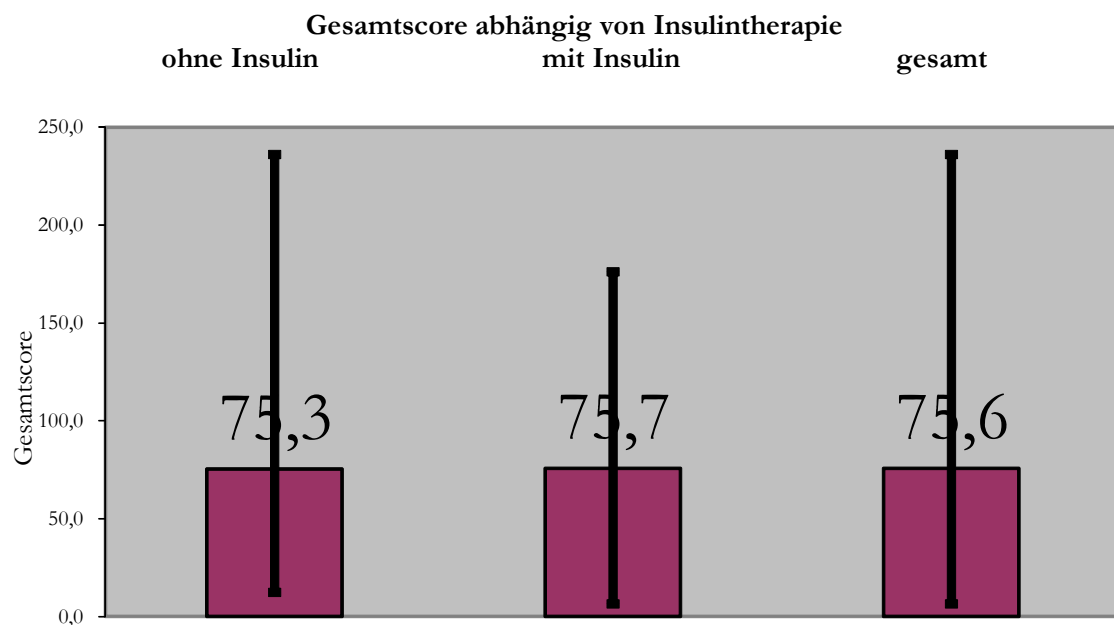
Diese Tendenz bestätigt sich auch nicht im Vergleich der Temperaturscorewerte, hier schneiden die Typ 2 Diabetiker mit einem Mittelwert von 8,2 vs. 8,5 sogar etwas besser ab, auch hier besteht natürlich kein signifikanter Unterschied,  $p=0,72$ .



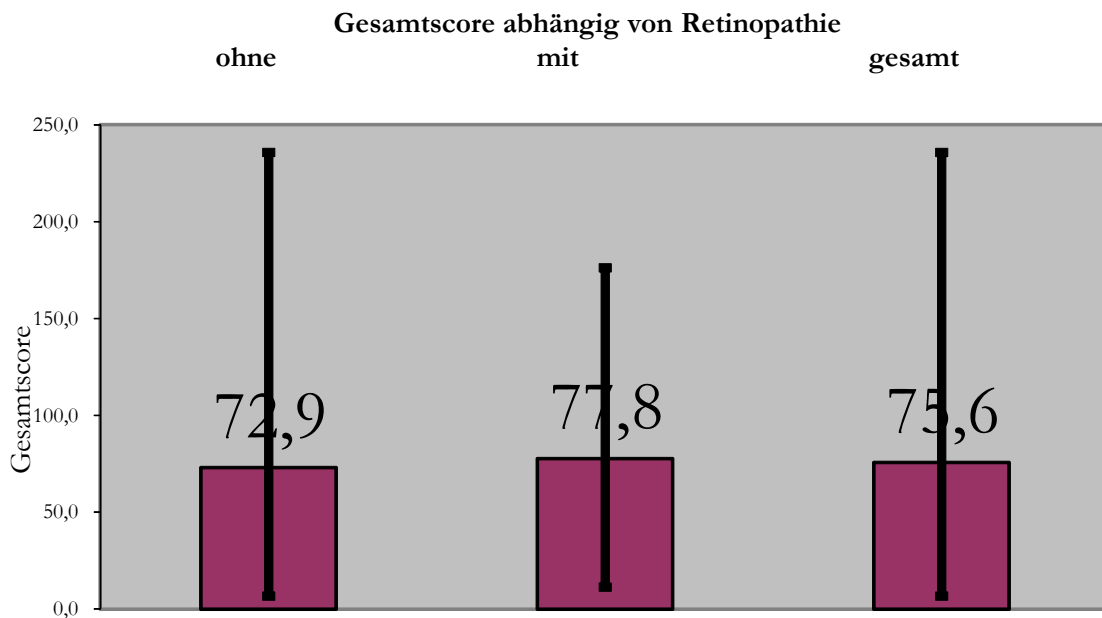
Der Vergleich der Scorewerte in Abhängigkeit von einer laufenden Insulintherapie zeigt für den Gesamtscore keine Abhängigkeit, die Mittelwerte sind mit 75,3 ohne Insulintherapie und 75,7 mit Insulintherapie fast gleich, es besteht dementsprechend kein signifikanter Unterschied ( $p\ 0,97$ ). Bei den Werten des Temperaturscores jedoch zeigte sich für die Gruppe unter laufender

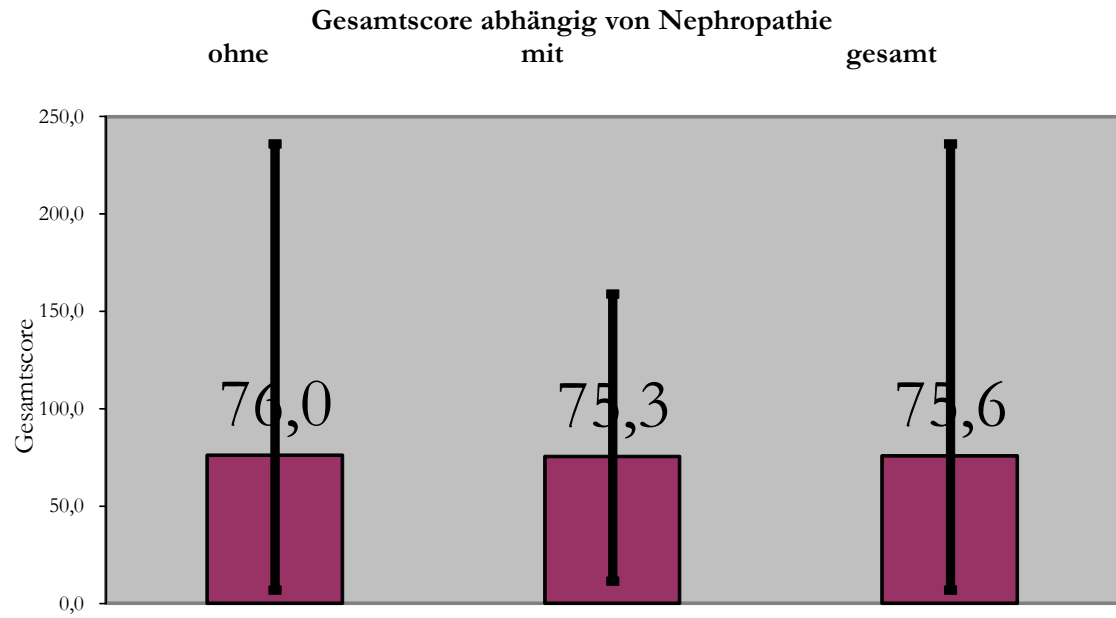
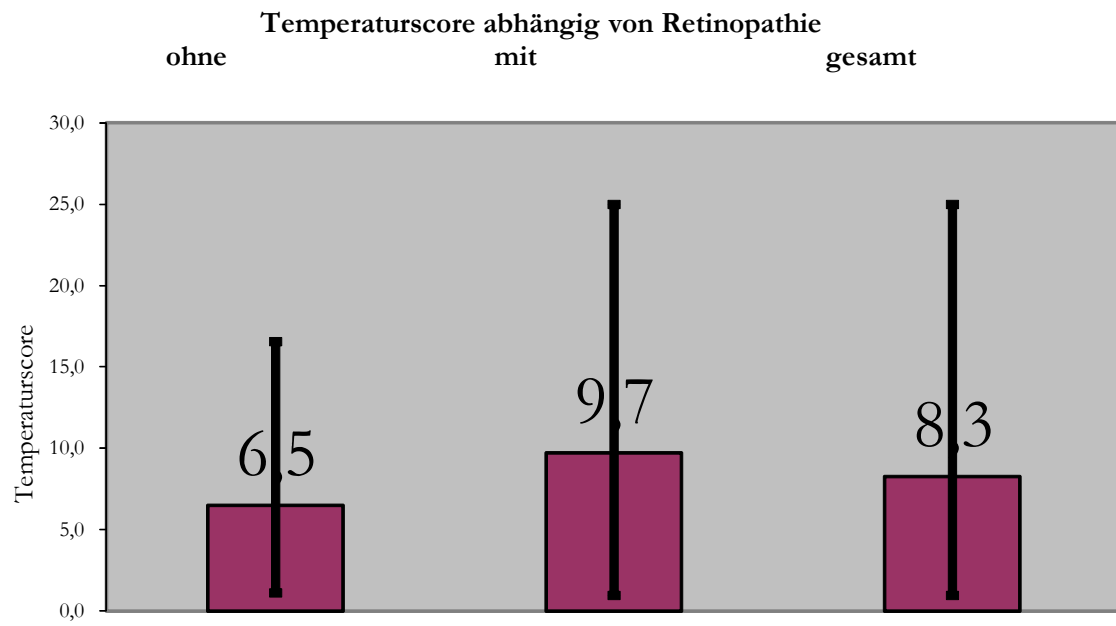


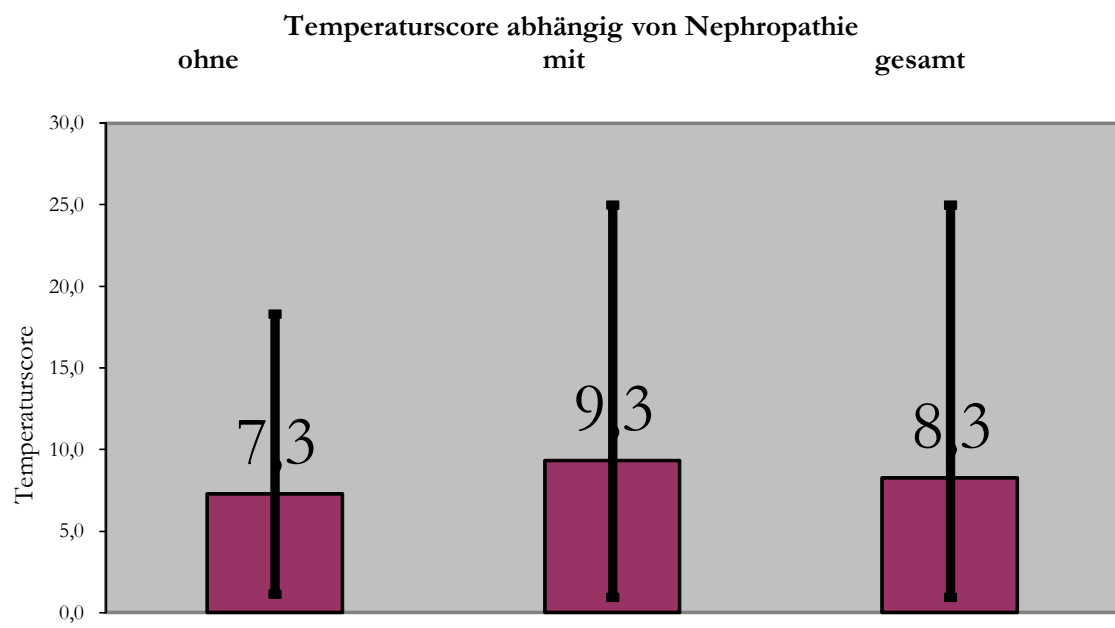
Insulintherapie ein deutlich schlechteres Abschneiden, der Mittelwert lag mit 8,6 vs. 6,9 25 % höher, dieser Unterschied ist statistisch signifikant,  $p=0,041$ .



Auch für die Untersuchungen unter dem Gesichtspunkt einer bekannten Nephro- oder Retinopathie zeigt sich ein ähnliches Bild. Für den Gesamtscore besteht beim Vorliegen einer Nephropathie mit einem Scoremittelwert von 75,3 kaum ein Unterschied zum Mittelwert der Patienten ohne Nephropathie mit 76,0, der Unterschied des mit 77,8 zu 72,9 höheren Gesamtscoremittelwertes beim Vorliegen einer Retinopathie ist nicht signifikant,  $p=0,445$ . Für den Temperaturscore jedoch ergibt sich jeweils ein deutlich schlechteres Abschneiden der Patienten mit nachgewiesener Folgeerkrankung. Bei Patienten mit Nephropathie lag der Scoremittelwert mit 9,3 27 % höher als der Mittelwert der Patienten ohne Nephropathie mit 7,3, der Unterschied ist mit  $p=0,01$  signifikant. Bei bekannter Retinopathie war der Mittelwert mit 9,7 im Vergleich zu 6,5 ohne Retinopathie gar um 49 % höher, auch diese Differenz ist mit  $p=0,00002$  signifikant.

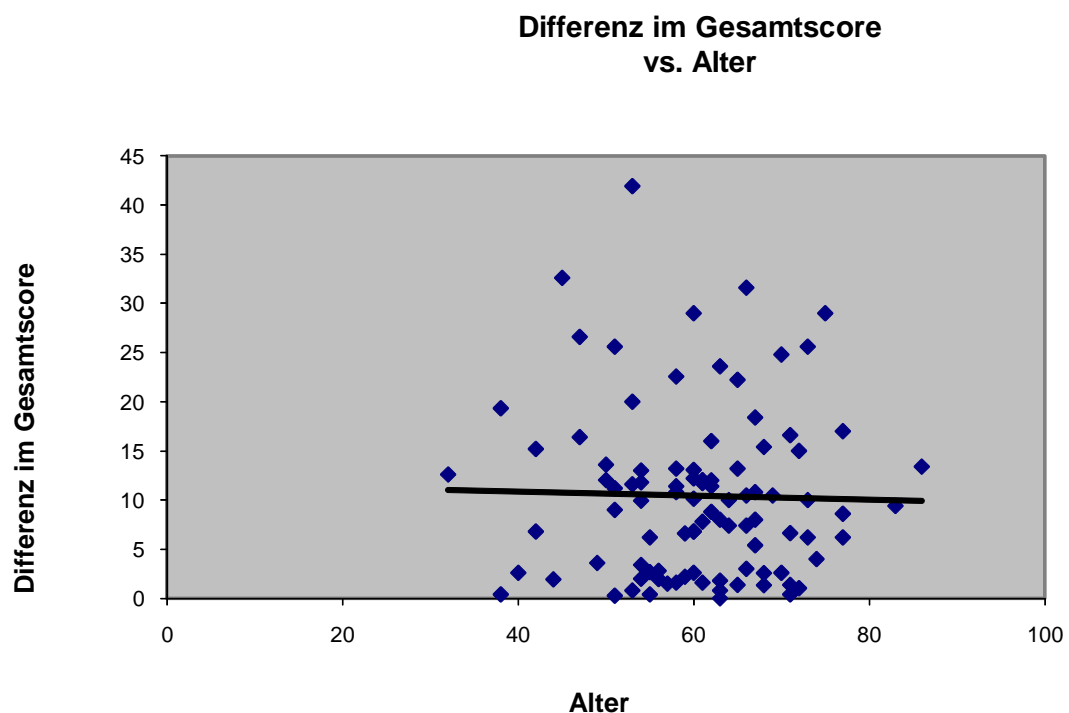




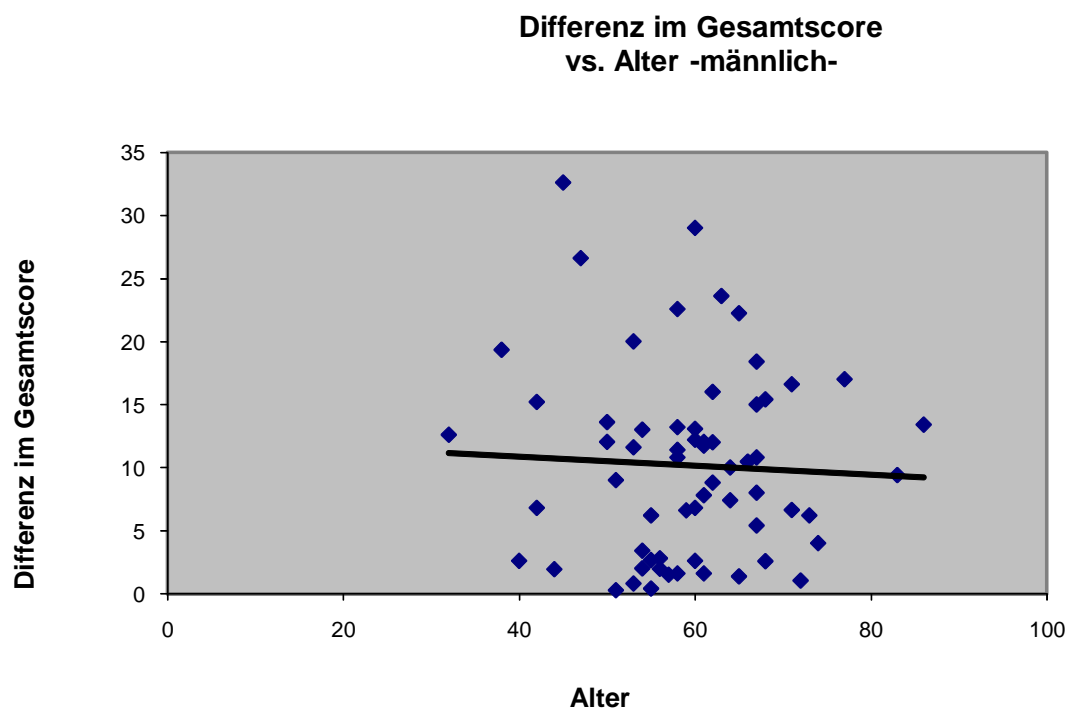
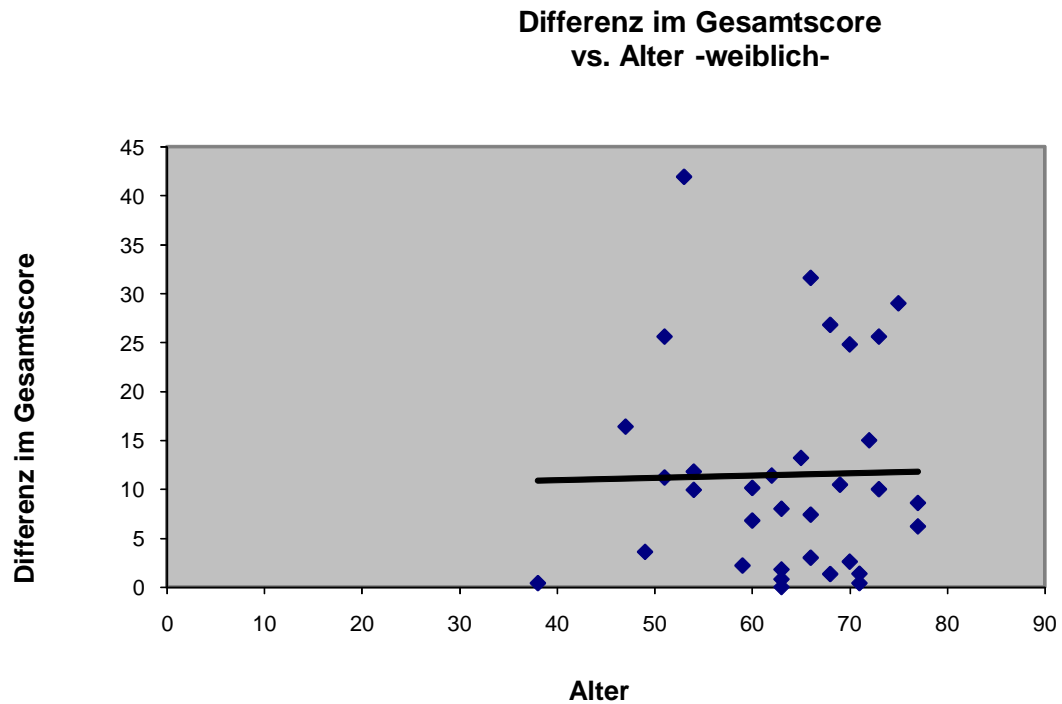


### 3.4. Schwankungen der Testergebnisse abhängig von Alter und Geschlecht

Zu klären war jetzt noch die Frage, ob alters- oder geschlechtsbedingt die Genauigkeit des Scores nachlässt, dies wurde geprüft, indem die Differenzen zwischen Erst- und Zweiterhebung gegen das Alter aufgetragen wurden. Für das Gesamtkollektiv besteht mit einem Korrelationskoeffizienten von 0 keine Korrelation, das heißt, kein Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und Ungenauigkeiten beziehungsweise Schwankungen in den Testwerten.

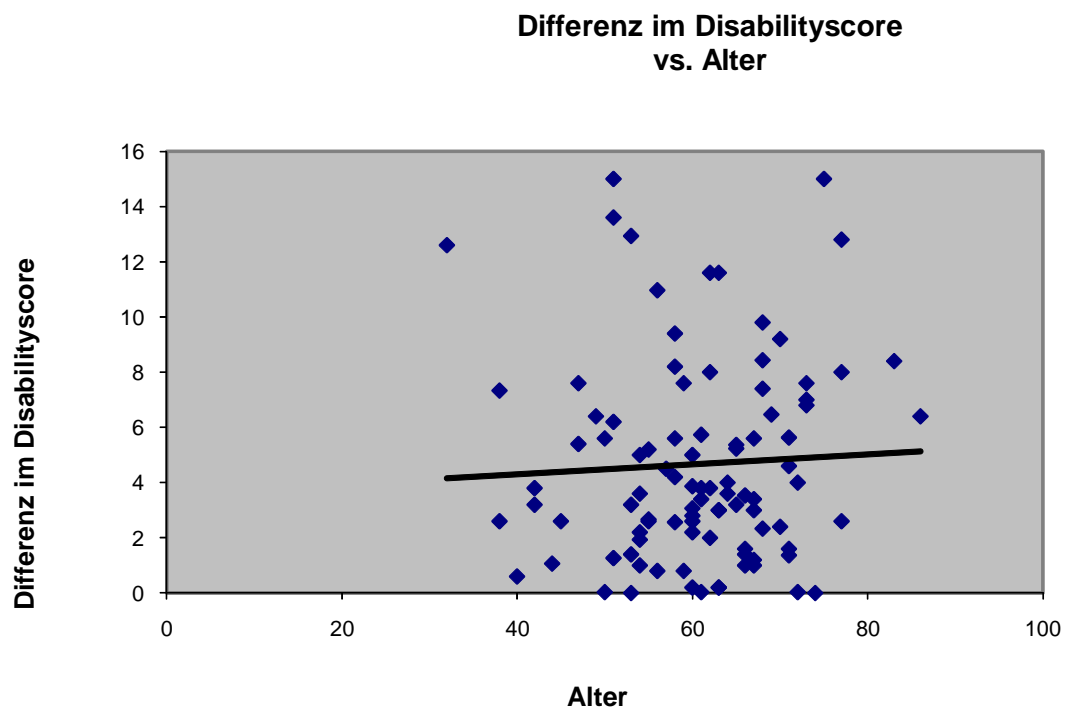
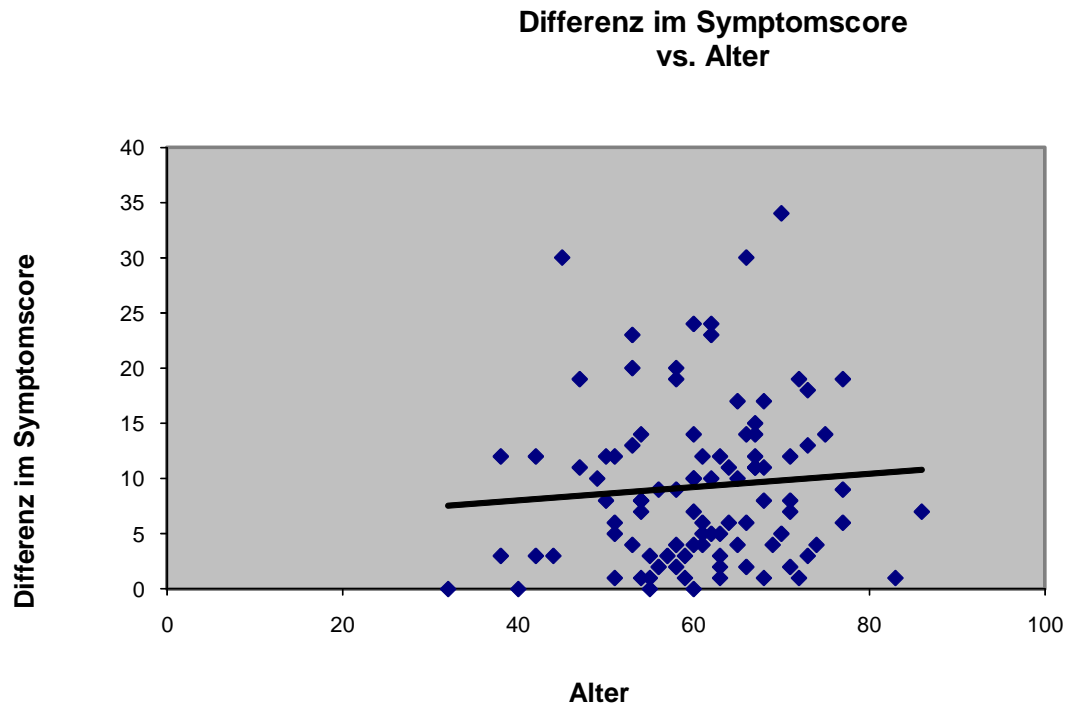


Unterteilt in männliche und weibliche Patienten zeigt sich ein ähnliches Bild, bei den 33 Frauen beträgt der Korrelationskoeffizient 0,0004, bei den Männern 0,0024, damit besteht keine Geschlechtsabhängigkeit bei möglichen Ungenauigkeiten im Test.

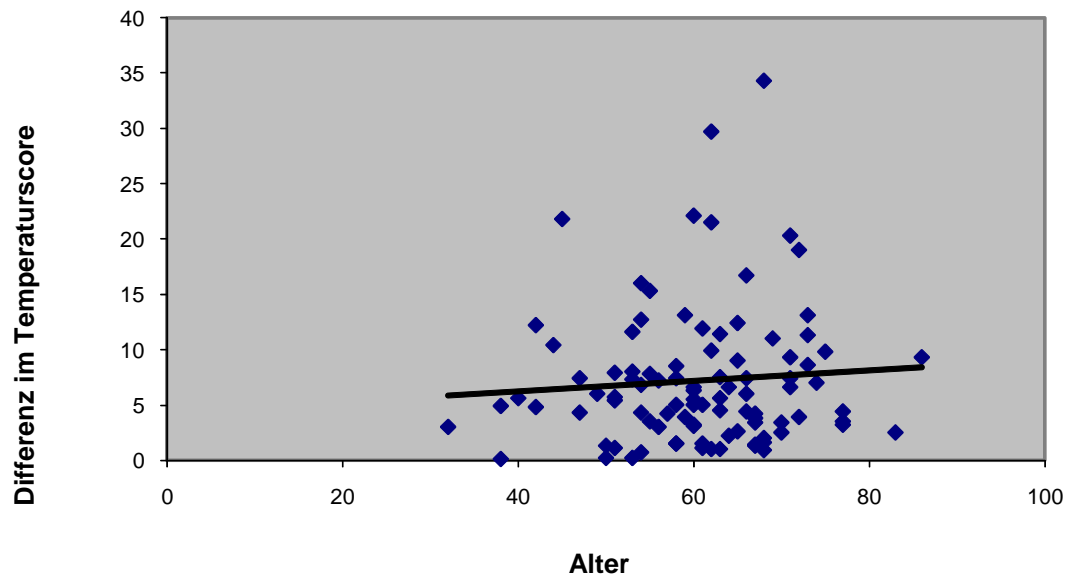


Es erfolgte außerdem die Prüfung der Unterscores auf Anfälligkeit altersbedingter Schwankungen. Es ergab sich jedoch auch hier keine Korrelation zwischen zunehmenden Alter und einer möglichen Zunahme von Differenzen zwischen erstem und zweitem Test. Die Korrelationskoeffizienten betragen für den Symptomscore 0,0069, für den Disabilityscore 0,0024, für den Temperaturscore unter Einbeziehung aller Probanden 0,0059, für den Ataxiescore null,

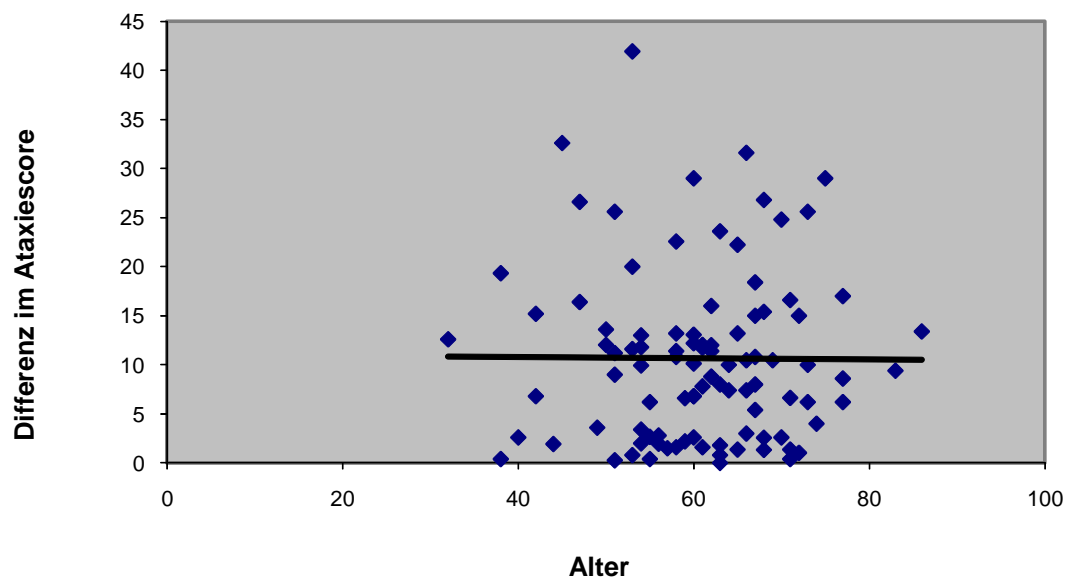
für den Zweipunktdiskriminationsscore 0,0078 und für den für mögliche altersbedingt zunehmende Aufmerksamkeits-, Verständnis- oder Konzentrationsprobleme besonders anfälligen Sensation- Underscore des Disabilityscores ebenfalls null.



**Differenz im Temperaturscore vs. Alter**

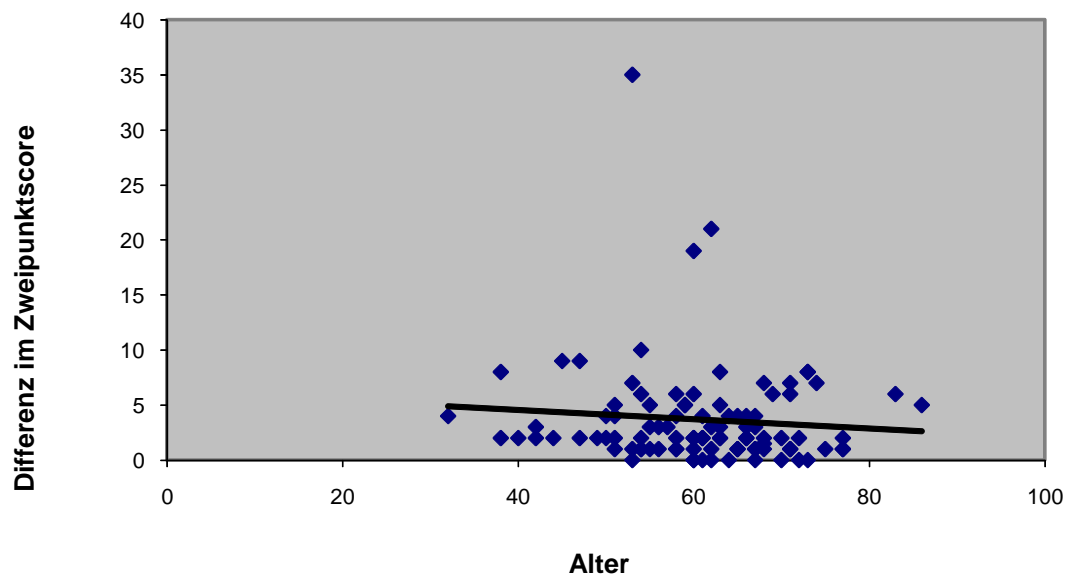


**Differenz im Ataxiescore vs. Alter**

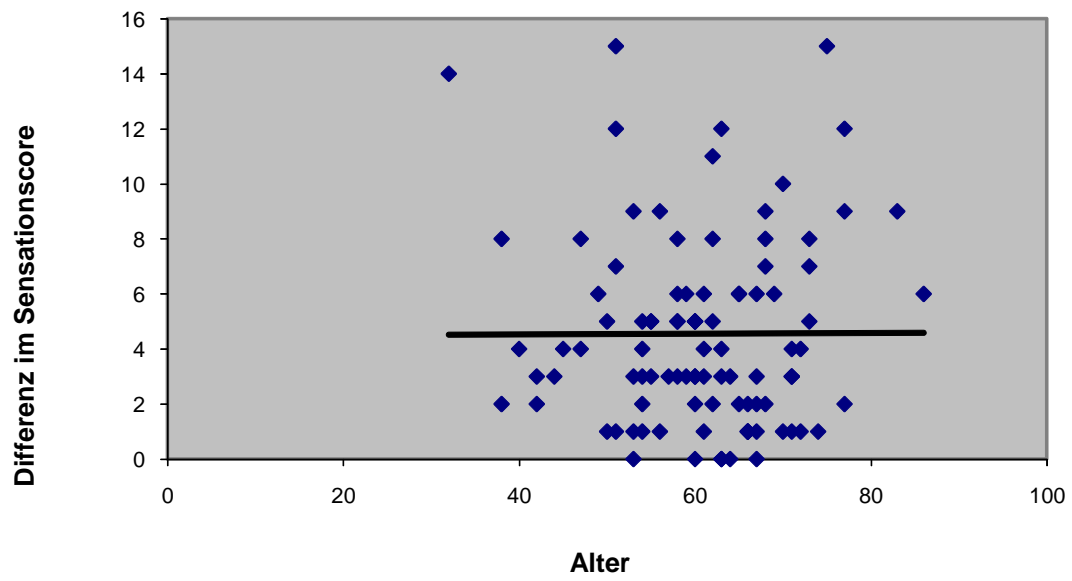




**Differenz im Zweipunktscore  
vs. Alter**



**Differenz im Sensationunderscore  
des Disabilityscore vs. Alter**



## 4. Diskussion

Der Erfassung des Schweregrads diabetischer Folgeprobleme kommt in der Untersuchung sämtlicher Interventionsstrategien eine ganz entscheidende Bedeutung zu. Hauptproblem in der Erfassung der diabetischen Neuropathie ist die Tatsache, dass Symptome und klinischer Untersuchungsbefund eine extrem schlechte Korrelation miteinander zeigen. Hinzu kommt, dass Symptome im Verlauf der Erkrankung einen stark fluktuierenden Verlauf zeigen können, wobei eine Symptomabnahme sowohl Ausdruck der Besserung der zugrundeliegenden Neuropathie als auch Hinweis auf eine Verschlechterung sein kann.

Wie in der Einführung dargestellt, besteht für klinische Tests zur Erfassung der Symptome einer diabetischen peripheren Polyneuropathie das erhebliche Problem, dass die etablierten Untersuchungsmethoden zu den einzelnen Symptomkomplexen für sich genommen eine schlechte Korrelation zum Gesamtkrankheitsbild zeigen. Offenbar nimmt die Erkrankung sowohl bezogen auf die einzelnen Nervenfasertypen als auch den Grad der Beeinträchtigung derselben und nicht zuletzt den subjektiven Leidensdruck interindividuell stark differierende Verläufe. Um dennoch ein Gesamtbild erfassen zu können, wurde bereits durch Dyck und Mitarbeiter das Prinzip der Zusammenfassung einzelner Symptomkomplexe zu Scores eingeführt. In der vorliegenden Arbeit wurde dieses Prinzip aufgegriffen und versucht, durch eine zusätzliche Erfassung der Häufigkeit sowie der Beeinträchtigung über die Zeit ein stabileres Maß zu erhalten. Es erfolgte die Erfassung in einzelnen Unterscores orientiert an den klinischen Symptom- und Beschwerdekombinationen und Nervenfasertypen. So wurden zum Einen die subjektiven Beschwerden der Patienten im Neurological Symptom Score erfasst, und zwar graduiert sowohl nach Schwere als auch nach Häufigkeit der Symptome. Gezielt wurden dabei die auch klinisch relevanten Symptome erfragt, getrennt sowohl nach aktiven Beschwerden wie Schmerzen als auch nach z.B. Ausfallserscheinungen. Die Gliederung erfolgte außerdem entsprechend den Nervenfasertypen in Störungen des motorischen, des sensorischen und des autonomen Systems. Ergänzt wurde dieser Score durch Untersuchungen zum neuropathischen System, speziell der Temperaturempfindlichkeit und Tests zur Gang- und Standsicherheit, Zweipunktdiskrimination sowie Hypästhesieausdehnung. Damit gelingt eine sehr komplette Erfassung des neurologischen Symptomkomplexes der diabetischen peripheren Polyneuropathie orientiert sowohl an den Alltagsbeschwerden der Patienten als auch den Anforderungen einer möglichst kompletten Abbildung der Nervenschädigungsmuster.

Der in dieser Untersuchung entwickelte Score zeigte sich dabei sehr stabil, der errechnete Korrelationskoeffizient zwischen Ersterfassung und Kontrolluntersuchung ist mit 0,906 sehr hoch. Das spricht für eine sehr hohe Reliabilität des Gesamtscores. Auch über die Breite des Tests, das heißt, sowohl im Bereich niedriger Schweregrade als auch bei stark symptomatischen Patienten, ergaben sich keine auffälligen Abweichungen, die Schwankungen zeigten sich sowohl im niedrigen als auch im hohen Wertbereich gleich niedrig.

Um die Bewertung auch im Bezug auf den Originalscore vornehmen zu können, wurden die erhobenen Patientenparameter auch in diesem erfasst. Dabei ergab sich für die Reliabilität ein mit 0,792 etwas niedrigerer, wenn auch immer noch guter Korrelationskoeffizient. Im Vergleich beider Scores miteinander ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,677, welcher ebenfalls noch als recht hoch eingeschätzt werden kann. Höher noch sind die der Symptom- und Disability-Einzelscores. Damit kann die Aussage gemacht werden, dass Original- und modifizierter Test grundsätzlich das Selbe messen.

Die höhere Stabilität des modifizierten Scores erklärt sich durch die höhere Differenzierung der Einzelscores. Der Symptom Score ist offenbar stabiler, da zum Einen die Gewichtung nach Schweregraden neu eingeführt wurde (0-4 Punkte statt 0 oder 1) und zum Anderen jetzt auch die Häufigkeit (Frequenz) mit einfließt. Dadurch ist die erreichbare Punktzahl achtmal so hoch und eine Schwankung fällt naturgemäß weniger stark ins Gewicht (kein alles oder nichts-Prinzip). Die Fluktuation der Beschwerden (bei der zweiten Befragung werden teilweise völlig andere Symptome in den Vordergrund gestellt, so klagten 93 von 96 Patienten zur Erstbefragung über Beschwerden, die sie zur Zweianamnese nicht mehr an gaben oder umgekehrt) wird durch die weniger absolute Erfassung (Schweregrade statt Ja/Nein) abgemildert. Außerdem werden durch die Erfassung der Häufigkeit auch Symptome im Intervall mit erfasst, welche im Originalscore nicht aufgenommen werden konnten.

So messen sowohl der gesamte Symptom Score (Korrelationskoeffizient 0,897 statt 0,8736) als auch die Unterscores (negativ Symptoms 0,8582 statt 0,8046 und positiv Symptoms 0,8369 statt 0,7833) stabiler als die Originalscores. Unverändert erhalten bleiben die Probleme bei der Erfassung der Symptome. So fiel recht häufig auf, dass zur Vorbefragung dominierende Beschwerden in der Nachuntersuchung eine geringere Rolle spielten, andere wiederum deutlich höher bewertet wurden. Hier spielt offenbar der aktuelle Leidensdruck der Patienten zum Befragungszeitpunkt eine große Rolle und färbt auch die Erinnerung an die vergangenen Wochen. Dies passt sehr gut zum Prinzip der Vergessenskurve nach Ebbinghaus, nach der ca. 85 % des einmalig Erlebten nach 31 Tagen vergessen wird, während wiederholte Ereignisse deutlich besser erinnert werden. (038) Selbstverständlich spielt auch die Konzentrations- und Verständnisfähigkeit sowohl der Patienten als auch der Untersucher eine große Rolle für die

exakte Erfassung der Daten, welche eine gewisse Zeit und entsprechende Geduld fordern. Nicht zuletzt ist die genaue Einschätzung der Schwere und Häufigkeit natürlich sowohl für die Patienten als auch den Untersucher sehr subjektiv. Als Hilfestellung wurden deshalb Bewertungsmaßstäbe festgelegt (Anhang).

Ähnliches wie für den Symptom Score gilt auch für den Disability Score, auch hier ist der Korrelationskoeffizient mit 0,749 höher als der des Originalunterscores mit 0,7049. Im NDS kommt es vor allen Dingen durch die Zusammenfassung der Bewertung ähnlicher Symptome zu Untersuchungsgruppen zur Stabilisierung. Diese wurde eingeführt, um der klinischen Tatsache Rechnung zu tragen, dass zum Beispiel die Beeinträchtigung durch eine allgemeine Muskelschwäche mit im Originalscore vierzehn Unterpunkten nicht siebenfach höher bewertet werden sollte als die gestörte Schmerzempfindung mit zwei Unterpunkten. Die vorliegenden Studien, welche die Häufigkeit einer sensomotorischen diabetischen Neuropathie mit insgesamt etwa 30% der an Diabetes Erkrankten angeben, liefern zwar keine differenzierten Angaben zur Verteilung sensorischer oder motorischer Störungen, nicht zuletzt, weil diese üblicherweise fast immer konkordant auftreten dürften, jedoch liegt die Betonung auch hier ausdrücklich auf den sensorischen Störungen. Das Überwiegen motorischer Störungen wird als nicht typisch angesehen (039, 095) Deshalb wurden wie oben beschrieben die bisher dominierenden Untersuchungsgruppen zu Hirnnerven, Muskelkraft und Reflexstatus lediglich mit ihren Mittelwerten im Score erfasst. Die gute Reliabilität diverser Test zu Beeinträchtigungen in diesen Systemen wurde bereits in früheren Studien nachgewiesen, zum Beispiel mit Korrelationskoeffizienten von 0,70 bis 0,96 für den MRC (Medical Research Council Scale) (035) Klinisch relevante Beeinträchtigungen wie fehlende Schmerzempfindlichkeit, welche zudem auch die Funktionen der dünnkalibrigen Nervenfasern abbilden und damit rascher und häufiger zu Symptomen führen, werden dadurch in ihrer Wichtung aufgewertet. Auch das diene der Annäherung des Scores an die Lebensrealität der Patienten.

Außerdem wurde der Beobachtung Rechnung getragen, dass im Alltag offenbar eine nicht unerhebliche Beeinträchtigung der Patienten durch eine Stand- und Gangataxie besteht und der Ataxiescore neu aufgenommen. Dieser Score, welcher recht einfach zu erheben ist, weist eine akzeptabel hohe Reliabilität mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,534 auf. Etablierte Scores wie der SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) und ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) für Multiple-Sklerose-Patienten mit einer Skala von 0,0 bis 10,0 weisen aufgrund ihrer zahlreicheren Testparameter eine höhere Reliabilität von 0,90 oder besser auf, bei jedoch wesentlich aufwändigerer Erhebung (082, 088). Eine Testung im Umfang dieser oder vergleichbarer Scores ist im Setting eines Neuropathiescores nicht sinnvoll.

Nach diesen Umgewichtungen entspricht der theoretische Anteil des Neurological Disability Scores mit maximal 128 Punkten etwa einem Drittel des Gesamtscores, der Neurological Symptom Score mit maximal 256 bzw. bei Männern 264 Punkten zwei Dritteln des Gesamtscores. Dies wurde als durchaus gewollt akzeptiert, da in erster Linie der Leidensdruck der Patienten abgebildet werden sollte, welcher sich im Symptom Score darstellt.

Es wurde außerdem geprüft, welche weitere im Patientenalltag relevante Symptome in den Score mit einfließen könnten. So wurde die Fähigkeit zur Zweipunktdiskrimination mit untersucht. Als problematisch zeigte sich hier die gleichmäßige Ausübung des Auflagedrucks, der relativ starken Schwankung der Hautempfindlichkeit auch in kleinen Untersuchungsgebieten und der kleine Meßbereich (Millimeterbereich), zum Anderen patientenabhängige Variabilitäten wie Hyperkeratosen oder Konzentrationsfähigkeit. Aufgrund der Vielzahl der bei schon in den Einzelmessung stark schwankenden Werten nötigen Messungen ist dieses Verfahren sehr zeitaufwändig. Diese Schwierigkeiten zeigten sich auch in der Reliabilität, welche bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,169 als niedrig einzuschätzen ist. Die Methode der Zweipunktdiskrimination wird vor allem in Studien nach Hirn- oder Nervenverletzungen angewandt, wie zum Beispiel „Two-point discrimination following traumatic brain injury“ (043) und auch in diversen Anleitungen beschrieben („Bates' Guide to Physical Examination and History Taking“ von Bickley, 008) Studien zur Reliabilität bzw. Validität finden sich in der einschlägigen Fachliteratur jedoch nicht.

Dieser Test wurde aufgrund der oben dargelegten Ungenauigkeiten nicht mit in den Score aufgenommen.

Beim im Patientenalltag als stark beeinträchtigend empfundenen Taubheitsgefühl der Extremitäten war es naheliegend zu prüfen, ob auch Ausdehnung dieses Defizits mit bewertet werden konnte. In der Untersuchungspraxis stellte es sich dann jedoch als unerwartet schwierig dar, die genaue Grenze dieser Störung festzulegen, so dass auch hier aufgrund vieler Einzelprüfungen ein hoher Zeitaufwand betrieben werden musste. Das Ergebnis ist mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,417 auch nicht sehr überzeugend, so dass auch dieser Test nicht mit in den Score aufgenommen wurde.

Bei all den klinischen Untersuchungsscores sind selbstverständlich gewisse klinische Fertigkeiten und Erfahrungen zur korrekten Erfassung der Befunde erforderlich, ein Fehlen derselben stellt natürlich einen Unsicherheitsfaktor für die Genauigkeit des Scores dar. Insbesondere die Beurteilung der Hirnnerven, aber auch die korrekte Erhebung des Reflexstatus können eine Herausforderung darstellen. Die mögliche Auswirkung untersucherbedingter Ungenauigkeiten wurde im überarbeiteten Score durch die o.g. Zusammenfassung in Untersuchungsgruppen

jedoch deutlich reduziert. Auch die übrigen Untersuchungen fordern vom Patient eine hohe Konzentration und Mitarbeitsbereitschaft, vom Untersucher entsprechende Sorgfalt und Geduld, und sind deshalb nur in einem entsprechenden räumlichen, situativen und zeitlichen Umfeld korrekt zu erheben.

Während für die Überprüfung der Funktion schnellleitender Fasern mit der Neurographie ein relativ stabiles Instrument zur Verfügung steht, kann der Zustand der langsam leitenden Fasern, welche für Schmerz- und Temperaturempfinden verantwortlich sind, nur durch psychophysische Verfahren erfasst werden. Bei diesen wird die Beziehung zwischen einem physikalischen Reiz und dessen Wahrnehmung betrachtet, wobei entscheidend die sogenannte Reizschwelle ist. Diese wurde in unserer Untersuchung nach der Grenzwertmethode (method of limits) mittels eines computergestützten Temperaturgebers bestimmt. Die Ergebnisse für die Testung mittels eines Temperatur- Differenz- Empfindlichkeitsmessgerätes lassen sich prinzipiell natürlich auch auf eine orientierende Untersuchung mit einfachen Hilfsmitteln übertragen. Insgesamt lässt sich nach den erhobenen Daten verallgemeinern, dass die Messung der Temperaturempfindlichkeit als Neuropathie-Parameter nur dann ausreichend genaue Ergebnisse liefert, wenn bestimmte Ausschlusskriterien beachtet werden. So fiel auf, dass bei hoher Fehlerquote ( $>2$  bei 10 Durchgängen) oder hoher Variabilität ( $>$  zweifache Standardabweichung) die Reliabilität deutlich abnimmt. Dies erklärt sich durch die auch schon in den systematischen Erstbeschreibungen von Nobelpreisträger Professor Kandel festgestellte grundsätzliche Problematik der Untersuchung mit den methodischen Schwächen der Habituationsfehler und Erwartungseffekte als auch den interindividuellen Fehlern durch Konzentrationsschwäche, abhängig von Tagesform, Tageszeit, persönlichen Fähigkeiten des Patienten u.s.w. (046) beziehungsweise anderen äußeren Einflußfaktoren wie Raumtemperatur, Möglichkeiten der Befestigung der Temperatursonde, Hautbeschaffenheit etc. Unter Einhaltung definierter Qualitätsparameter (unser Vorschlag:  $<2$  Fehler, Variabilität  $<$  zweifache Standardabweichung) ist eine sinnvolle Bewertung möglich, die Reliabilität sehr hoch mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,786), dies ist jedoch nur bei einem Bruchteil der Patienten (hier von 96/23 in der Erstuntersuchung und 30 in der Nachuntersuchung) möglich. Ohne Einschränkungen liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,812, die Ergebnisse sind aufgrund der o.g. Ungenauigkeiten jedoch weniger glaubhaft. Die Ergebnisse der Kalt- und Warmerkennung sowie der Messungen an Hand und Fuß unterscheiden sich dabei nicht wesentlich. Auffällig ist nicht unerwartet eine circa dreifache höhere Fehlerhäufigkeit bei den Messungen am Fuß ohne dass sich bei höherer Fehlerzahl auch eine ausgeprägtere Neuropathie nachweisen ließe. Noch eindrucksvoller ist eine fünffach erhöhte Fehlerhäufigkeit bei Temperaturwechsel zum Kaltbereich im Vergleich zur Wärmemessung, obwohl die erreichte

Temperaturdifferenz höher ist. Offenbar spüren die Patienten eine Veränderung in der Temperaturwahrnehmung, können diese aber nicht präzise als Kältereiz einordnen. Interessanterweise besteht auch kein Zusammenhang zwischen Fehlerhäufigkeit und hoher Variabilität der Messergebnisse. Das könnte damit zusammenhängen, dass Patienten, welche vermehrt Wert auf eine rasche Reaktion legten und damit niedrige Werte in der Variabilität erreichten, öfter die Temperaturabweichung falsch einschätzten als Patienten, welche erst einmal abwarteten, ob es sich um einen Kalt- oder Warmreiz handelte. Für die Stabilität des Scores hat dies keinen Einfluss, da eine zu starke Verfälschung der Messwerte durch ein Übertreiben beider Verhaltensweisen durch die Ausschlusskriterien verhindert wird. Alternativ zur Grenzwertmethode stehen zur Untersuchung psychophysischer Phänomene weitere Testverfahren zur Verfügung. Als gängiges Verfahren hat sich dabei die forced-choice-Procedur bewährt, bei welcher der Proband das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines Signals innerhalb eines Reizpaares bewertet (046). Diese Methode der Signalentdeckung bietet zwar den Vorteil, der orientierenden Untersuchung der Kalt-Heiß-Methode im klinischen Untersuchungsalltag zu ähneln, benötigt jedoch zur Feststellung der Reizschwelle eine hohe Anzahl von Einzelmessungen und ist aus technischen Gründen (kurzzeitiger Reiz mit genau definierter Temperatur ohne Anstieg oder Abfall) in unserem Untersuchungssetting praktisch nicht realisierbar. Eine andere Methode wären zum Beispiel das Verfahren der Herstellungsmethode (method of adjustment), bei welchem jedoch im Rahmen der Selbstadjustierung eine erhebliche Mitarbeit des Probanden erforderlich ist, oder das der Konstanzmethode (method of constant stimuli), welches jedoch wieder das technische Problem der Bereitstellung eines genau definierten Temperaturreizes ohne Einstellungsveränderungen bietet (046). Da jedoch die Bestimmung der Reizschwelle möglichst ohne größere Anforderungen an die Probandenmitarbeit sowie deren Verschiebung als Marker einer eventuellen neuropathischen Störung das Ziel der Untersuchung war, entschieden wir uns bewusst für die Grenzwertmethode.

Nachdem nunmehr nach Anpassung der Gewichtung der Einzelbefunde für den Score eine gute Reliabilität, also Teststabilität, gezeigt werden konnte, war für die praktische Anwendbarkeit jetzt zu prüfen, wie gut die Validität der Bestandteile des modifizierten Scores ist. Das heißt, wie genau sie das messen, was sie messen sollen, also, wie stichhaltig sie sind. Um festlegen zu können, was gemessen werden soll, wird ein Verum benötigt. Als solches wurde der Wert des Gesamtscores verwendet, indem die Einzelnen Scorebestandteile gegen ihn geprüft wurden. Hier zeigte sich für den Anamnesescore, also den Neurological Symptom Score, eine exzellente Korrelation mit dem Gesamtscore. Unterteilt in dessen Einzelscores zeigen sich Angaben zu sensorischen Defiziten sehr valide, zu motorischen gut valide, die zu autonomen Symptomen nur noch mäßig valide.

Dies wundert nicht, sind doch tatsächlich sensorische Störungen für den Patienten, auch schon in Frühstadien der Erkrankung, vordergründig, während autonome Symptome meist spät bemerkt und häufig nicht mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden. Dies liegt vor allem am heterogenen Bild der Störungen mit möglichen Manifestationen an allen inneren Organen, welche jedoch bei entsprechender Diagnostik bei immerhin circa 30% der Patienten nachweisbar sind. Das Vollbild einer symptomatischen autonomen diabetischen Neuropathie mit Multiorganbefall ist eher selten. Letztlich bestimmen jedoch offenbar die Störungen des autonomen Nervensystems wie die kardiale autonome Neuropathie ganz wesentlich die Mortalität des Patienten. (039)

Patienten mit Ausfallssymptomen (negative Symptome) weisen nicht unbedingt auch im selben Maße Schmerzen und andere positive Symptome auf, die Korrelation ist eher mäßig, aber die Ausfallssymptome selber korrelieren stark mit der Krankheitsausprägung, also dem Wert des Gesamtscores. Das heißt, der Leidensdruck der Patienten durch sensorische Defizite, wie bereits oben erwähnt offenbar krankheitsbestimmend, wird vor allem durch Ausfallserscheinungen verursacht. Dieser Teilscore zeigt in unserem Test sowohl eine exzellente Reliabilität als auch Validität auf.

Der Score zur klinischen Untersuchung, also Neurological Disability Score, zeigt eine gute Validität gemessen am Gesamtscore, welche allerdings nicht so stark wie die des Neurological Symptom Scores ist. Die Gründe dafür liegen in den schlechteren Korrelationswerten für die Einzelscores wie Hirnnerven, Muskelkraft, Reflexstatus und Ataxie, deutlich besser ist der Wert für die Empfindlichkeitsprüfung (Sensation Score). Auch hier sind die Korrelationen für die Unterscores jedoch nicht sehr hoch. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass offenbar die Betrachtung eines Einzelnen Symptomkomplexes (oder einer Nervenfasersart) wie nur Vibrations- oder Schmerzempfindlichkeit keine gute Aussage zur Erkrankungsausprägung erlaubt. Erst die Zusammenfassung all dieser neurologisch klinisch fassbaren Defizite erlaubt eine dann jedoch valide Einschätzung. Dies verwundert ebenfalls nicht, liegt doch gerade im Ausgleich volatiler Einzelsymptome das Wesen eines Scores. Interessanterweise gilt die schlechte Korrelation des Unterscores mit dem Gesamtscore auch für die technisch sehr aufwändige Temperaturempfindlichkeitsmessung, welche deshalb keinen Vorteil gegenüber einfachen Verfahren wie Bestimmung der Vibrations- und Berührungsempfindlichkeit oder Schmerzempfinden zu bieten scheint. Dies deckt sich mit den Erfahrungen früherer Studien, welche in der Untersuchung von Einzelparametern in Bezug auf die Schwere der Neuropathie zum Teil deutliche Schwankungen aufzeigten. So ließ sich z.B. bei Lehmann et. al. bei der Testung der Temperaturempfindlichkeit zwar eine Korrelation zu vegetativen Parametern herstellen, jedoch nicht zur Nervenleitgeschwindigkeit. (053). Bei Bötefür et. al. wurden



psychophysische Tests wie die Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle, mechanischen Schmerzschwelle, Schwellen der Temperatur- und Temperaturschmerzwahrnehmung, Zweipunktediskrimination und des Vibrationsempfinden gegen die immunhistochemisch bestimmte Dichte der intraepidermalen Nervenendigungen geprüft, bei immerhin einem Viertel der Patienten ließ sich keine Korrelation nachweisen. (013)

Die Konsistenz des Gesamtscores wurde geprüft, indem einzelne seiner Bestandteile miteinander verglichen wurden. Dabei wurden, bezogen auf die verschiedenen Nervenfasertypen, einander entsprechende Unterscores verglichen. Zunächst jedoch erfolgte der Vergleich der Anamnese mit dem klinischen Score verglichen (Neurological Symptom- vs. Neurological Disabilityscore). Die Korrelation der beiden ist nur mäßig, was bedeutet, dass klagende Patienten nicht zwangsläufig auch eindrucksvollere klinische Befunde boten und umgekehrt. Bezogen auf die einzelnen Nervenfasertypen waren die Ergebnisse noch eindrucksvoller. Eine zumindest mäßig gute Korrelation besteht zumindest für die sensorischen Anteile der large fibres, für die klinisch und anamnestisch erfassten motorischen Defizite besteht keine Korrelation, ebenso für die Werte der small fibres. Dies deckt sich sehr gut mit der bereits oben mehrfach diskutierten Beobachtung, dass die Funktionsstörungen sensorischen Nervenfasern den sowohl subjektiv als auch objektiv relevantesten Anteil am Krankheitsgeschehen darzustellen scheinen. Differenziert wurden einzelne Scorebestandteile gegen den Temperaturempfindlichkeitsscore geprüft. Hier zeigt sich für den Disabilityscore eine mäßige Korrelation, unabhängig ob Kalt- oder Warmmessung. Für den Symptomscore besteht gar keine Korrelation. Auch die Aufgliederung in die Unterscores zu den temperaturleitenden Nervenfasertypen zeigt kein anderes Ergebnis. Es scheint wie schon oben erwähnt kein guter Zusammenhang zwischen den anamnestischen und klinischen Symptomen und der psychophysischen Messung zur Wärmeempfindlichkeit zu bestehen. Dies ist auch kein Effekt der Modifizierung des Originalscores, da die Ergebnisse für diesen ähnlich ausfallen.

Der Einfluss diabetesspezifischer Parameter (Zeit seit Diagnosestellung, HbA1c-Wert) auf die Neuropathieausprägung wurde anhand direkter Vergleiche mit dem modifiziertem Dyck Score sowie der Temperaturempfindlichkeit überprüft. Wider Erwarten fand sich keine Korrelation zwischen Dauer des Diabetes und Schwere der Neuropathie. Diese Beobachtung weicht von den Ergebnissen diverser Neuropathiestudien bei Diabetikern ab, wobei jedoch zu beachten ist, dass in diesen Studien das Auftreten einer Neuropathie bei Diabetikern abhängig von der Erkrankungszeit untersucht wurde und nicht der Schweregrad der Ausprägung der Neuropathie. Außerdem stellt zum Beispiel die DCCT als eine der größten aktuellen Studien zur Entwicklungswahrscheinlichkeit einer Neuropathie ein Kollektiv von Typ-1-Diabetikern dar, bei welchen aufgrund der Erkrankungscharakteristik üblicherweise der Krankheitsbeginn und damit

auch die Erkrankungsdauer gut definierbar sind (019). In unserem Studienkollektiv dürfte jedoch wie bei den meisten Typ-2-Diabetikern ein zum Teil erheblicher Zeitraum einer latenten oder unentdeckten Erkrankung bestehen (KORA-Survey, 073), wodurch die ermittelte Erkrankungsdauer ungenau wird. Dementsprechend korreliert auch der HbA1c-Wert nicht mit den Neuropathiesymptomen, nicht zuletzt auch da der hier erfasste Erkrankungsverlauf von zwei bis drei Monaten sehr kurz ist. Anders als in der DCCT und ihrer Folgestudie EDIC (029), welche durchaus einen Einfluss einer verbesserten HbA1c-Einstellung über 10 Jahre zeigen konnten, wurden bei uns keine Therapieeffekte geprüft und mit dem einmalig erfassten HbA1c konnte auch keine belastbare Aussage über die Diabeteseinstellung der letzten Jahre gemacht werden. Das Vorliegen einer Retinopathie bzw. Nephropathie oder der Diabetestyp und die Insulinabhängigkeit scheinen ebenfalls keinen Einfluss auf das Scoreergebnis zu haben, interessanterweise bilden sich jedoch in der Temperaturempfindlichkeitsmessung bei Patienten mit Folgeerkrankungen beziehungsweise einer notwendigen Insulintherapie signifikant schlechtere Ergebnisse ab.

Das Alter der Patienten hat weder einen Einfluss auf die Scorewerte, noch sind die Untersuchungsergebnisse bei älteren Patienten ungenauer (die Differenzen im Score korrelieren nicht mit dem Alter der Probanden). Dies trifft insbesondere auch für die psychophysischen Messungen zu. Gleiches gilt wie zu erwarten auch für das Geschlecht der Patienten und für die Unterscores.

## 5. Zusammenfassung

Wir empfehlen den modifizierten Score nach Dyck wegen seiner leichten Erfassbarkeit, seiner unter den standardisierten Bewertungsmaßstäben hohen Stabilität und der damit gegebenen hohen Vergleichbarkeit von Beurteilungen der PNP-Ausprägung im Verlauf in erster Linie als genaueren Score zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs z.B. im Rahmen von Therapiestudien. Für einen einfachen klinischen Test zur Diagnosestellung im klinischen Alltag ist er möglicherweise zu aufwendig, auch zeigt er vor allem im unteren Meßbereich zu große relative Schwankungen. Zu diesem Zweck sind die bekannten Tests durchaus ausreichend. Dabei scheinen Tests zur Sensibilität, insbesondere zu deren Ausfallserscheinungen, am aussagekräftigsten zu sein, da sie die beste Reliabilität und Validität aufweisen und den Leidensdruck der Patienten am besten abbilden.

Anders als der von Dyck erarbeitete Score legt der modifizierte Score mehr Wertigkeit auf die, für den Patienten relevanteren Symptome und relativiert die nach unserem Ermessen überbewerteten Einzelbefunde der körperlichen Untersuchung. Durch die Umstellung kommt es zu einer stabileren Messung (höhere Reliabilität) bei erhaltener Vergleichbarkeit der beiden Scores.

Ob der Score zum Vergleich der Schwere der Erkrankung verschiedener Personen zum Beispiel im Gutachterwesen geeignet ist (Validität), kann wegen des fehlenden Verums nicht abschließend überprüft werden.

Die Anwendung einer psychophysischen Messung zur Bestimmung der Temperaturempfindlichkeit hat sich in unserer Untersuchung bei strikter Einhaltung von Qualitätskriterien als wertvolle Ergänzungsmethode erwiesen. Voraussetzung ist allerdings, dass die Ergebnisse nur dann verwendet werden, wenn die Fehlerquote ausreichend niedrig ist. Es konnte gezeigt werden, dass gerade die Temperaturschwelle eine gute Korrelation zu schwerwiegenden Komplikation der diabetischen Neuropathie zeigt und somit eine wertvolle Ergänzung im diagnostischen Repertoire darstellt.

Bei orientierenden Untersuchungen empfehlen wir an der Hand die Bevorzugung eines Wärmetests, für Messungen am Fuß sind Kälte- wie Wärmetests gleichermaßen geeignet.

Die Beurteilung der maximalen Ausdehnung sensorischer Defizite erwies sich als zu wechselhaft, die Methode der Zweipunktdiskrimination als zu ungenau. Beide Untersuchungen haben zweifellos ihre Berechtigung zur Beurteilung des individuellen Krankheitsbildes, bilden aber den Krankheitsverlauf nicht stabil genug ab.

Der aufgrund der eingangs erläuterten Pathomechanismen zu erwartende Zusammenhang zwischen Schweregraden der diabetischen Grunderkrankung und Ausprägung der Neuropathie ließ sich nicht bestätigen. Allerdings ist diese Studie nach Aufbau und Fallzahl auch nicht aussagekräftig genug, um einen Zusammenhang zu widerlegen.

## 6. Literaturverzeichnis

- 001 Amin R.H., Frank R.N., Kennedy A., Elliot D., Puklin J.E., Abrams G.W.; Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy; Invest. Ophthalmol. 38(1997) 36
- 002 Asbury K. Arthur, MD; Porte Jr. Daniel, MD: Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathie. Diabetes Care, Volume 15, Supplement 3, August 1992
- 003 Badenhop K., Usadel K.-H Klassifikation und Genetik in: Mehnert H., Standl E., Usadel K.-H. Diabetologie in Klinik und Praxis, Thieme Verlag Stuttgart New York (1999)
- 004 Baron R.,Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain; Dtsch Arztebl 2006; 103(41)
- 005 Beckmann S., Schirop T., Boks W., Lekutat C., Wissmann C.v., Scharte M.; Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion mittels Streßechocardiographie als Screening- methode bei insulinpflichtigen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern; Diabet. Stoffw. 6 (1997) 93-101
- 006 Bell E.T.; A post- mortem study of vascular disease in diabetes; Arch Pathol. 53 (1952) 444-462
- 007 Berkman J., Rifkin H.; Unilateral nodular diabetic glomerulosklerosius (Kimmelstiel-Wilson). Report of a case; Metabolism 22 (1973) 715-72
- 008 Bickley, Lynn; Szilagui, Peter (2007). Bates' Guide to Physical Examination and History Taking (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins
- 009 Bingley P.J., Gale E.A.M.; Rising Inzidence of IDDM in Europe; Diabetes Care 12 (1989) 289-295
- 010 Böhm B.O. Diagnose und Klassifikation des Diabetes mellitus in: Böhm B.O., Palitzsch K.-D., Rosak C., Spinas G.A. Klinische Diabetologie, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (2001)
- 011 Bollinger A., Frey J., Jäger K., Furrer J., Seglias J., Siegenthaler W.; Patterns of diffusion through skin capillaries in patients with long.term diabetes; New Engl. J. Med. 307 (1982) 1305-1308
- 012 Bornfeld N., Helbig H., Pauleikoff D., Gerke E., Wessing A.; Augenerkrankungen in: Mehnert H., Standl E., Usadel K.-H. Diabetologie in Klinik und Praxis, Thieme Verlag Stuttgart New York (1999)
- 013 Bötefür IC, M Munz, C Magerkurth, S Braune; Korrelation von quantitativer sensorischer Testung und Dichte intraepidermaler Nervenfasern bei schmerzhaften Neuropathien; Akt Neurol 2004; 31
- 014 Boulton A.J.M.; The diabetic foot: neuropathic in aetiology?; Diabetic Med. 7 (1990) 852-858
- 015 Bretzel R.G.; Diabetische Polyneuropathie in: Diabetes mellitus- Prävention und Therapie diabetischer Folgeerkrankungen; Uni-Med Verlag, Bremen (2000)
- 016 Burchfield C.M., Curb J.D., Rodriguez B.L., Abboth R.D., Chiu D., Yano K.; Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: The Honolulu Heart Program; Stroke 25 (1994) 951-957
- 017 Chantelau E., Spraul M., Schmid M.; Das Syndrom des diabetischen Fußes; Dtsch. mde. Wschr. 114 (1989) 1034-1039
- 018 Consensus Panel: Recommendations of the San Antonio conference on Diabetic Neuropathy; Diabetes 37 (1988) 1000-1004

- 019 DCCT (The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.), *New England Journal of Medicine*, 329(14), September 30, 1993
- 020 Deckert T., Poulsen J.E., Larsen M.; Prognosis of diabetes with diabetes onset before the age of thirty one. I. Survival, causes of death, and complications; *Diabetologia* 14 (1978) 363-370
- 021 Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- 022 Diabetes Epidemiology Research International Group; secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries; *Diabetes* 39 (1990) 858-864
- 023 Ditzel J.E., Standl E.; The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. I. Its relation to the early functional changes in the microcirculation of diabetes subjects; *Acta med. scand., Suppl.* 578 (1975) 49-58
- 024 Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., et al; The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study; *Neurology* 43 (1993) 817-824
- 025 Dyck P.J., Kratz K.M., Lehman K.A., Karnes J.L. et al; The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests; *Neurology* (1991) 41; 799-807
- 026 Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman K.A., Hokanson J.L., Low P.A., O'Brian P.C.; Variables influencing neuropathic end points: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects; *Neurology* 45 (1995) 1115-1121
- 027 Dyck P.J., Sherman William R., Hallcher L.M. et al; Human Diabetic Endoneurial Sorbitol, Fructose, and myo-Inositol Related to Sural Nerve Morphometry; *Ann Neurol* 8 (1980) 590-596
- 028 Dyck Peter James, MD Detection, Characterization, and Staging of Polyneuropathy: Assessed in Diabetics. *Muscle & Nerve*, January 1988
- 029 EDIC-Studie (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications); *New England Journal of Medicine (NEJM)* 2007; 356:1842-1852
- 030 Faradji V., Sotelo J.; Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy; *Acta neurol. scand.* 81 (1990) 402-406
- 031 Frank R.N.; The aldose reductase controversy; *Diabetes* 43 (1994) 169
- 032 Franklin G.M., Kahn L.B., Baxter J., Marshall J.A., Hamman R.F.; Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley diabetes study; *Am. J. Epidemiol.* 131 (1990) 633-643
- 033 Fuller J.H., Shipley M.J., Rose G., Jarrett R.J., Keen H.; Coronary heart disease and impaired glucose tolerance (Whitehall-Study); *Lancet* 1 (1980) 1373-76
- 034 Greene D.A., Sima A., Stevens M.J., Feldmann E.L., Lattimer S.A.; Complications: neuropathy, pathogenetic considerations; *Diabet. Care* 15 (1992) 1902-1925
- 035 Gregson J, M Leathley, A Moore, T Smith, A Sharma and C Watkins; Aintree Stroke Unit, Department of Medicine for the Elderly, University Hospital, Aintree, Longmoore Lane, Liverpool L9 7AL, UK; Reliability of measurement of muscle tone and muscle power in stroke patients; The Walton Centre for Neurology and Neurosurgery, Liverpool, UK;
- 036 Gries A., Ziegler D., Diabetische Neuropathie: Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung; *Dtsch Arztebl* 1996; 93(11)
- 037 Gruber W., Lander T., Leese B., Singer T., Williams R.; The economics of diabetes and diabetes care. A report of a diabetes health economics study group; IDF and WHO

Report (1998)

- 038 H. Lück. - Geschichte der Psychologie, S.51-54, Kohlhammer 2002
- 039 Haslbeck M., Luft D., Neundörfer B., Stracke H., Ziegler D.; Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2
- 040 Hauner H, Köster I, Schubert I; Prevalence of Diabetes mellitus and Quality of Care in Hesse, Germany, 1998–2004; Dtsch Arztebl 2007; 104(41)
- 041 Hellweg R., Hartung H.-D., Hock C., Wöhrle M., Raivich G.; Nerve growth factor (NGF) changes in rat experimental diabetic neuropathy; Soc. Neurosci. Abstr., New Orleans (1991)
- 042 Hellweg R., Wöhrle M., Hartung H.-D., Stracke H., Hock C., Federlin K.; Diabetic mellitus-associated decrease in nerve growth factor levels is reversed by allogeneic pancreatic islet transplantation; Neurosci. Lett. 125 (1991) 1-4
- 043 Heriseanu Roxana MBBS, Ian J Baguley MBBS, and Shameran Slewa-Younan PhD; Two-point discrimination following traumatic brain injury; Journal of Clinical Neuroscience  
Volume 12, Issue 2, February 2005, Pages 156-160
- 044 Janka H.U., Standl E., Standl R.; Allgemeiner Überblick über die Angiopathien in: Mehnert H., Standl E., Usadel K.-H. Diabetologie in Klinik und Praxis, Thieme Verlag Stuttgart New York (1999)
- 045 Jarrett R.J., McCartney P., Keen H.; The Bedford survey. Ten year mortality rates in newly diagnosed diabetes and normoglycemic controls; Diabetologia 22 (1982) 79-84
- 046 Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M. (2000). Principles of Neural Science. McGraw Hill, New York, USA.
- 047 Kannel W.B., McGee D.L.; Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study; J. Amer. med. Ass. 241 (1978) 2035-2038
- 048 Kaplan N.; The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, hypertension; Arch. intern. Med. 149 (1989) 1514-1520
- 049 Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E.; The epidemiology of ocular problems in diabetes mellitus in: Ferman S.S., Ocular problems in diabetes mellitus, Boston, Blackwell (1992) 1-52
- 050 Köhler C., Temelkova-Kurtschew T., Schaper F., Fuecker K., Hanefeld M.; Prevalence of newly detected type 2 diabetes, impaired glucose tolerance und impaired fasting glucose in a risk population. Data from the RIAD Study after implementation of the new diagnostic criteria for diabetes; Dtsch. Med. Wochenschrift 124 (1999) 1057-1061
- 051 Kohner E.M., Patel V., Rassam S.M.; Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy; Diabetes 44 (1995) 603
- 052 Lang G.E.; Diabetische Retinopathie in: Böhm B.O., Palitzsch K.-D., Rosak C., Spinas G.A. Klinische Diabetologie, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (2001)
- 053 Lehmann W.P., M. Haslbeck, J. Müller, H. Mehnert, F. Strian; Frühdiagnose der autonomen Diabetes-Neuropathie mit Hilfe der Temperatursensibilität; Dtsch med Wochenschr 1985; 110(16): 639-642
- 054 Lemp G.F., Zwang R. van der, Hughes J.P., Maddock V., Kroetz F., Ramanathan K.B., Mirvis D.M., Sullivan J.M.; Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis; Amer. J. Cardiol. 60 (1987) 1015-1019
- 055 Löwel H., Stieber J., König W., Thorand B., Hörmann A., Gostmzyk J., Keil U.; Das Diabetes-bedingte Herzinfarktrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studie 1985-1994; Diabetes Stoffw. 8 (1999) 11-21
- 056 Manson J.A., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Krolewski A.S., Rosner B., Arky R.A., Speizer F.E., Hennekens C.H.; A prospective study of maturity onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in woman; Arch intern. Med. 151 (1991) 1141-1147

- 057 Marks H.H., Krall L.P.; Onset, course, prognosis and mortality in diabetes mellitus; in: Marble A., White P., Bradley R.F., Krall L.P.; Joslin's diabetes mellitus; Lea & Feabinger, Philadelphia (1971) 209-254
- 058 Maser R.E., Nielsen V.K., Bass E.B., Manjoo Q. et al; Measuring Diabetic Neuropathy: Assesment and Comparison of Clinical Examination and Quantitative Sensory Testing; Diabetes Care Vol 12 No.4 (1989) 270-275
- 059 Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V.K., Bass E.B., Manjoo Q., Drash A.L., Becker D.J., Kuller L.H., Greene D.A. et al; Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study; Diabetes 38 (1989) 1456-1461
- 060 Merimee T.J.; Diabetic retinopathy. A synthesis of perspectives; New Engl. J. Med. 322 (1990) 978
- 061 Michaelis D., Iutzki E.; Diabeteshäufigkeit in der BRD; Diabet.J.Schulungsprofi 3 (1991) 4-7
- 062 Mogensen C.E., Standl E.; Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications; De Gruyter (1989) Berlin
- 063 Moss S.E., Klein R., Klein B.E.K.; Long-term incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population; Arch. Fam. Med. 5 (1996) 391-398
- 064 Müller-Felber W.; Die periphere Neuropathie bei Diabetes mellitus aus neurologischer Sicht; Internist 41 (2000) 429-433
- 065 Neil H.A., Thompson A.V., John S., McCarthy S.T., Mann J.I.; Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population; Diabet. Med. 6 (1989) 20-24
- 066 Neundörfer B.; Diabetische Polyneuropathie sicher diagnostizieren; Therapiewoche 11 (1996) 576-581
- 067 Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S., Kojima Y., Furukoshi N., Shichiri N. M.; Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study; Diabet. Res. clin. Pract. 28 (1995) 103-117
- 068 Palitzsch K.D., Nusser J., Arndt H., Enger I., Zietz B., Hügl S., Cuk A., Schäffler A., Büttner R., Frick E., Rath H., Schölmerich J. und die Diabetomobil-Studiengruppe; Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt - eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis einer HbA1c-Analyse; Diabetes Stoffw. 8 (1999) 189-200
- 069 Palumbo P.J., Melton III L.J.; Peripheral vascular disease and diabetes; in: Diabetes in America; NIH Publication No. 95-1468, Bethesda (1995) 401-408
- 070 Panzram G.; Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus; Diabetologia 30 (1987) 123-131
- 071 Pyörälä K., Laasko M., Uusitupa M.; Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view; Diabetes/Metabolism Reviews 3 (1987) 463-524
- 072 Raine A.E.; Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type II diabetes mellitus patients in europe. Diabetologia 36 (1993) 1099-1104
- 073 Rathmann W., Haastert B., Icks A., Löwel H., Meisinger C., Holle R., Giani G.; High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: The KORA Survey 2000 target; populations for efficient screening. Diabetologia
- 074 Reaven G.M.; Role of insulin resistance in human disease; Diabetes 37 (1988) 1595-1607
- 075 Reljanovic M., Reichel G., Rett K., Lobisch M., et al; Treatment of dibetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy; Free Radic Res (1999) 171-9



- 076 Ritz E., Keller C., Bergis KH.; Nephropathy of type II diabetes mellitus, *Nephrol Dial Transplant* 11 suppl. 9 (1996) 38-44
- 077 Ritz E., Lippert J., Keller C.; Rapider Anstieg der Zahl niereninsuffizienter Typ II Diabetiker. Nicht nur ein Problem der Nephrologen; *Deutsche Med. Wochenschrift* 121 (1996) 1247
- 078 Ritz E., Usadel K.-H.; Nierenkrankheiten in: Mehnert H., Standl E., Usadel K.-H. *Diabetologie in Klinik und Praxis*, Thieme Verlag Stuttgart New York (1999)
- 079 Ritz E., Fliser D.; Diabetische Nephropathie und Niereninsuffizienz in: Waldhäusl W., Gries F.A.; *Diabetes in der Praxis*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1996)
- 080 Ross R.; The pathogenesis of atherosclerosis - an update; *New Engl. J. Med.* 314 (1986) 488-500
- 081 Rudermann N.B., Haudenschild D.; Diabetes as an atherogenic factor; *Progr. Cardiovasc. Dis.* 26 (1984) 373-412
- 082 Schmitz-Hübsch T., MD, S. Tezenas du Montcel, MD, PhD, L. Baliko, MD, J. Berciano, MD, S. Boesch, MD, C. Depondt, MD, P. Giunti, MD, C. Globas, MD, J. Infante, MD, J. -S. Kang, MD, B. Kremer, MD, C. Mariotti, MD, B. Meleggh, MD, PhD, M. Pandolfo, MD, M. Rakowicz, MD, P. Ribai, MD, R. Rola, MD, L. Schöls, MD, S. Szymanski, MD, B. P. van de Warrenburg, MD, A. Dürr, MD and T. Klockgether, MD; Scale for the assessment and rating of ataxia; *NEUROLOGY* 2006;66:1717-1720
- 083 Schnell O., Muhr D., Weiss M., Dresel S., Haslbeck M., Standl E.; Reduced myocardial <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients; *Diabetes* 45 (1996) 801-805
- 084 Silink M. *ÄrzteZeitung* (2004)
- 085 Standl E., Stiegler H., Janka H.U., Hillebrand B.; Das diabetische Fußsyndrom ; in: Mehnert H., Standl E., Usadel K.-H. *Diabetologie in Klinik und Praxis*, Thieme Verlag Stuttgart New York (1999)
- 086 Stevens M.J., Feldman E.L., Greene D.A.; The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects; *Diabet. Med.* 12 (1995) 566-579
- 087 Stiegler H., Standl E., Schulz K., Roth R., Lehman W.; Morbidity, mortality and albuminuria in type 2 diabetic patients: a 3-year prospective study of random cohort in general practice; *Diabet. Med.* 9 (1992) 646-653
- 088 Storey Elsdon, DPhil, FRACP 1 2 \*, Kate Tuck, BAppSci 2, Robert Hester, PhD 2, Andrew Hughes, MD, FRACP 3, Andrew Churchyard, PhD, FRACP; Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS); Alfred Hospital Research Foundation
- 089 Strian F., Haslbeck M.; Neurologische Erkrankungen in: Mehnert H., Standl E., Usadel K.-H. *Diabetologie in Klinik und Praxis*, Thieme Verlag Stuttgart New York (1999)
- 090 Stur M.; Diabetische Retinopathie in: Waldhäusl W., Gries F.A.; *Diabetes in der Praxis*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1996)
- 091 Thaiss F., Wenzel U.O., Stahl R.A.K. in: Böhm B.O., Palitzsch K.-D., Rosak C., Spinass G.A. *Klinische Diabetologie*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (2001)
- 092 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group; The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus; *New Engl. J. Med.* 329 (1993) 977-986
- 093 Trautner C., Icks A.; Epidemiologie diabetesbedingter Erblindungen in: Berger M., Trautner C.; *Die Forderungen von St. Vincent - Stand 1996 in Deutschland*, Mainz, Kirchheim (1996) 38-47
- 094 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group; Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837

- 095 Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L.; Diabetic neuropathies; Diabetologia; 2000; 43 957-973
- 096 Waldhäusl W. Stand der Diabetesbetreuung in: Waldhäusl W., Gries F.A. Diabetes in der Praxis, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1996)
- 097 Ward J.D.; Biochemical and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy; Clin. invest. Med. 18 (1995) 267-274
- 098 Welborn T.A., Wearne K.; Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations; Diabetes Care 2 (1979) 154-160
- 099 Young M.J., Boulton A.J.M., Maclead A.F., Williams D.R.R., Souksen P.H.; A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population; Diabetologia 96 (1993) 150-154
- 100 Ziegler D., Gries F.A., Spüler M., Leßmann F.; The epidemiology of diabetic neuropathy; J. diabet. Complic. 6 (1992) 49-57
- 101 Ziegler D., Gries F.A.; Diabetische Neuropathie in: Waldhäusl W., Gries F.A.; Diabetes in der Praxis, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1996)
- 102 Ziegler D., Gries F.A.; Epidemiologie der peripheren diabetischen Neuropathie; Diabetes und Stoffwechsel 1 (1992) 24-28
- 103 Ziegler D., Gries F.A.; Klinik, Pathogenese und Therapie der diabetischen Neuropathie; Akt. Endokr. Stoffw. 13 (1992) 140-150
- 104 Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al; Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha lipoic acid. A 3-week multicentre randomised controlled trial (ALADIN Study), Diabetologia 38 (1995) 1425-1433
- 105 Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al; Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha lipoic acid. A 7-month multicentre randomised controlled trial (ALADIN III Study); Diabetes Care 22 (1999) 1301
- 106 Zietz B., Palitzsch K.-D.; Diabetische Neuropathie in: Böhm B.O., Palitzsch K.-D., Rosak C., Spinass G.A. Klinische Diabetologie, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (2001)
- 107 Zimmer P., McCarthy DJ; The NIDDM epidemic: global estimates and projections- a look into the crystal ball; IDF Bulletin 40 (1995) 8-16

## 7. Anhang

### Neurological Symptom Score und Neurological Disability Score nach Dyck 1988

Neurological Symptom Score (je ein Punkt je vorhandenes Symptom)

1. Symptome der Muskelschwäche

A. Bulbär

Extraokulär

Facial

Zunge

Schlund

B. Gliedmaßen

Schultergürtel und Oberarm

Hand

Gesäß

Beine

2. sensorische Störungen

A. Negative Symptome

Schwierigkeit Objekte im Mund zu differenzieren

Schwierigkeit Objekte in der Hand zu differenzieren

Unsicherheit beim Laufen

B. Positive Symptome

Taubheit, Gefühllosigkeit, Kribbeln an jedweder Seite

Brennschmerz, Tiefenschmerz, Empfindlichkeit, an jedweder Lokalisation

3. Autonome Symptome

Blasenentleerungsstörung

Impotenz bei Männern

Inkontinenz

Nächtliche Durchfälle

Neurological Disability Score (0 Punkte wenn kein Defizit, 1 Punkt für mildes Defizit, 2 Punkte für mäßiges Defizit, 3 Punkte für schweres Defizit und 4 Punkte für sehr schweres Defizit, jeweils für rechts und links)

#### Hirnnerven

- Papillenödem
- Schwäche Nerv III
- Schwäche Nerv VI
- Mimikschwäche
- Zungenschwäche
- Schlundschwäche

#### Muskelschwäche

- Atmung
- Armhebung
- Bizeps
- Brachioradialis
- Streckung im Ellenbogen
- Extension im Handgelenk
- Flexion im Handgelenk
- Flexion der Finger
- Innere Handmuskeln
- Ileopsoas
- Gluteus
- Quadrizeps
- Kniestrecker
- Fußheber
- Fußsenker

#### Reflexe

- Bizeps
- Trizeps
- Brachioradialis
- Patellar
- Achilles

#### Empfindsamkeit

- Am Finger (Nagelbasis)
  - Berührungsempfindlichkeit
  - Schmerzempfindlichkeit
  - Vibrationsempfindlichkeit
  - Lagesinn
- Am Großzeh (Nagelbasis)
  - Berührungsempfindlichkeit
  - Schmerzempfindlichkeit
  - Vibrationsempfindlichkeit
  - Lagesinn

## Neuropathischer Symptom Score, Neuropathischer Defizit Score nach Young et al. 1993

### Neuropathie Symptom Score (NSS)

		(nur Höchstpunktzahl eintragen) Resultierende Punktzahl
<u>Symptomatik</u>		
<u>Fuß/Unterschenkel</u>	Max. Punkte	
Brennen, Taubheitsgefühl, Kribbeln	2	
Schwäche, Krämpfe, Schmerzen	1	
Keine Beschwerden	0	?
<u>Lokalisation</u>		
Füße	2	
Unterschenkel	1	
woanders	0	?
<u>Exacerbation</u>		
Beschwerden Nachts	2	
Beschwerden Tag und Nacht	1	
Beschwerden nur Tags	0	?
	1 mögl.	
Durch Beschwerden geweckt	Zusatzpunkt	?
<u>Besserung der Beschwerden durch</u>		
Gehen	2	
Stehen	1	
Sitzen oder Hinlegen	0	?
	Gesamtpunktzahl:	??
<b><u>Bewertung:</u></b>		
3-4 Pkt. milde Symptome		
5-6 Pkt. moderate Symptome		
7-9 Pkt. schwere Symptome		

## Neuropathie Defizit Score (NDS)

	rechts	links
<u>Achillessehnenreflex</u>		
Normal auslösbar	0	0
Vermindert (nach Bahnung)	1	1
fehlt	2	2
<u>Vibrationsempfinden Großzehengrundg</u>		
normal	0	0
reduziert/fehlend	1	1
<u>Schmerzempfindung am Fußrücken</u>		
normal	0	0
vermindert/fehlend	1	1
<u>Temperaturempfinden am Fußrücken</u>		
normal	0	0
vermindert/fehlend	1	1
Gesamtpunktzahl:		??

### **Bewertung:**

3-5 Pkt. milde Defizite

6-8 Pkt. moderate Defizite

9-10 Pkt. schwere Defizite

## Bewertungsmaßstäbe zur Erhebung des mod. Dyck- Scores

Ziel dieser Aufstellung ist es, eine einheitliche und wiederholbare Bewertung der angegebenen bzw. untersuchten Symptome zu gewährleisten.

Nie auftretende Symptome werden bei Häufigkeit und Schweregrad mit 0 gewertet, also praktisch nicht erfasst.

### Neurological Symptom Score

#### Frequency:

Einheitlich bei allen Symptomen ist die Bewertung der Häufigkeit des Auftretens (Frequenz) nach folgendem Schema:

	1	2	3	4
	"monatlich"	"wöchentlich"	"täglich"	"immer,ständig"
d.h. mindestens	4 x im Jahr	3 x monatlich	4 x wöchentlich	fast ununterbrochen
höchstens	2 x monatlich	3 x wöchentlich	mehrfach täglich	permanent
"das habe ich ..."	manchmal	öfter	(fast) jeden Tag	ständig

#### Severity

	1	2	3	4
Muskelzittern	spürbar/aufgefallen	störend	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
Krämpfe	spürbar/aufgefallen	störend	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
unruhige Beine	spürbar/aufgefallen	störend	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
Kribbeln	spürbar/aufgefallen	störend	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
Schmerzen	spürbar/aufgefallen	störend	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
Brennen	spürbar/aufgefallen	störend	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
Kältemißempfindungen	spürbar/aufgefallen	störend	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
Hitzemißempfindungen	spürbar/aufgefallen	störend	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
Übelkeit	leicht	schwer	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
Völlegefühl	leicht	deutlich	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
nächtl.Durchfälle	vorhanden	schwer	behandlungsbedürftig	trotz Behandlung
verm.Speichelfluß	aufgefallen	störend	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
verm.Schwitzen Oberkörper ( v.a.nachts )	aufgefallen	störend	mehrf.Wäschewechsel	Schlaf unmöglich
Doppelbilder	aufgefallen	deutlich	behandlungsbedürftig	unerträglich/trotz Beh.
Gesichtsschwäche	aufgefallen	störend	kaum Mimik	unbeweglich
Zungenschwäche	aufgefallen	störend	Sprechen gestört	unbeweglich

Schluckbeschwerden	aufgefallen	störend	Schlucken fast unmögl.	Schlucken nicht mögl.
Armschwäche	aufgefallen	störend	starke Einschränkungen	tägl.Handlungen unmögl.
Handschwäche	aufgefallen	störend	starke Einschränkungen	tägl.Handlungen unmögl.
Probleme beim Treppensteigen	aufgefallen	nur stark konzentriert	mit Festhalten	Treppenst. nicht möglich
Fußinstabilität	aufgefallen	störend	kaum mögl./Umknicken	unmögl./Verletzungen
Taubheitsgefühl	aufgefallen	störend beim Hantieren	nur starke Reize	ausgefallen
Temperaturunempfindlichkeit	aufgefallen	störend beim Hantieren	nur starke Reize	ausgefallen
vermind.Schmerzempfinden	aufgefallen	leichte Reize nicht	nur starke Reize	ausgefallen
Gangunsicherheit nachts	aufgefallen	störend	mit Festhalten	kein Gehen möglich
Gangunsicherheit tags	aufgefallen	störend	mit Festhalten	kein Gehen möglich
Objektidentifizierung Mund	aufgefallen	kleine Objekte nicht	kaum möglich	nicht möglich
Objektidentifizierung Hand	kleinste Unterschiede	kleine Objekte nicht	grobe Obj.(Knöpfe) nicht	kein blinder Handgebrauch
Orthostase	aufgefallen	mit Festhalten	mit Hinsetzen	Synkopen
Verstopfung	tritt auf	ab und zu Laxantien	nur mit Laxantien	Klyisma
schwacher Urinstrahl	schwach	Tröpfchen	ab und zu Katheter	nur mit Katheter
vermindertes Schwitzen	leicht vermindert	ab und zu Eincremen	Cremen regelmäßig nötig	trotz Cremen extr. trocken
Impotenz (Selbsteinschätzung)	aufgefallen	störend	stark beeinträchtigend	Impotent

### Neurological Disability Score

Papillenödem		nicht untersucht		
Oculomotoriuschwäche	in endgradiger Stellung	sichtbar	deutlich	ausgefallen
Abducensschwäche	in endgradiger Stellung	sichtbar	deutlich	ausgefallen
Schwäche des Gesichts	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche des Gaumens	nasale Sprache	sichtbar	deutlich	Gaumen hebt nicht
Schwäche der Zunge	auffällig beim Sprechen	gestörtes Sprechen	deutlich	unbeweglich
Schwäche Atmung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Armhebung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Armbeugung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Armstreckung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Handbeugung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Handstreckung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Fingerstreckung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Fingerbeugung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche innere Handmuskeln	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Hüftbeugung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Kniestreckung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Kniebeugung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Fußstreckung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Schwäche Fußbeugung	gegen Kraft	gegen Schwerkraft	ohne Schwerkraft	Muskelzucken/nichts
Bizepsreflex	leicht abgeschwächt	deutlich abgeschwächt	nur mit Jendrassic	nicht auslösbar
Trizepsreflex	leicht abgeschwächt	deutlich abgeschwächt	nur mit Jendrassic	nicht auslösbar



Brachioradialreflex	leicht abgeschwächt	deutlich abgeschwächt	nur mit Jendrassic	nicht auslösbar
Patellarsehnenreflex	leicht abgeschwächt	deutlich abgeschwächt	nur mit Jendrassic	nicht auslösbar
Achillessehnenreflex	leicht abgeschwächt	deutlich abgeschwächt	nur mit Jendrassic	nicht auslösbar
Vibration Daumen	5/8 - 6/8	3/8 - 4/8	1/8 - 2/8	0/8
Vibration Kniescheibe	5/8 - 6/8	3/8 - 4/8	1/8 - 2/8	0/8
Vibration Großzehnnagel	5/8 - 6/8	3/8 - 4/8	1/8 - 2/8	0/8
Lagesinn Daumen	Minibewegungen nicht	normale Beweg. nicht	nur Endgradig	kein
Lagesinn Großzeh	Minibewegungen nicht	normale Beweg. nicht	nur Endgradig	kein
Berührungsempf. Daumen	empfundenes Defizit	deutliches Defizit/Zuordn.	nur grobe Berührungen	unempfindlich
Berührungsempf. Knie	empfundenes Defizit	deutliches Defizit/Zuordn.	nur grobe Berührungen	unempfindlich
Berührungsempf. Großzeh ( jew.mit Ausdehnung)	empfundenes Defizit	deutliches Defizit/Zuordn.	nur grobe Berührungen	unempfindlich
Schmerz Daumen	2 Fehler / 10	3-4 Fehler / 10	5 Fehler / 10	keine Differenzierung
Schmerz Knie	2 Fehler / 10	3-4 Fehler / 10	5 Fehler / 10	keine Differenzierung
Schmerz Großzeh ( jew.mit Ausdehnung)	2 Fehler / 10	3-4 Fehler / 10	5 Fehler / 10	keine Differenzierung
Gangataxie	Unsicherheit beim STG	STG nicht möglich	breiter Gang	freies Gehen nicht mögl.
Standataxie (jew.Augen auf / zu)	leichte Unsicherheit	deutliches Schwanken	breitbeiniges Stehen	freies Stehen nicht mögl.

## Weitere Untersuchungen

Zweipunktdiskrimination: mit dem Stechzirkel am Zeigefinger, jew. rechts / links, Angabe in mm

Temperaturempfinden: mit dem computergesteuerten Temperaturdifferenzempfindlichkeits- Meßgerät  
dabei wird der Beginn der Heiz- / Kühlphase angesagt, der Patient löst erst aus, nachdem er Heiß /  
Kalt  
erkannt hat

Ausdehnung: beurteilt werden Einschränkungen beim Schmerz- und Berührungsempfinden an jeweils Armen und  
Beinen,  
wobei als Befund die maximale Ausdehnung gilt, d.h., bei unterschiedlich starker Ausprägung die  
Höhe,  
auf der das Defizit erstmals auftritt, nicht die Höhe des Maximalbefundes

### Bewertung (Höhengrade):

	<b>Arm</b>	<b>Bein</b>
1	Fingerspitzen	Zehen
2	Finger	Mitte Fuß
3	Hand	Fuß
4	Mitte Unterarm	Mitte Unterschenkel
5	Unterarm	Unterschenkel
6	Mitte Oberarm	Mitte Oberschenkel
7	ganzer Arm	ganzes Bein

Der oben angesprochene Maximalbefund dürfte i.d.R. dem Befund am Daumen bzw. Großzeh entsprechen.

Untersuchungshilfsmittel: Reflexhammer, Vibrationsstimmgabel mit 8/8 Skalierung nach Riedel-Seyfarth, Stechzirkel,  
Spitz/Stumpf- Tester, Pinselchen für die Feinsensibilität

## **Danksagung**

Herrn Professor Müller-Felber danke ich für die Überlassung dieses interessanten Themas, die geduldige Betreuung, sein Vertrauen und die wohlwollende Korrektur der Arbeit.

Meiner geliebten Familie danke ich für die stete Unterstützung, den verständnisvollen Verzicht, die kritischen Anregungen und den Ansporn. Meiner Mutter danke ich für den vertrauensvolle Zusammenarbeit und Überantwortung von Patienten ihrer Praxis.